



Hémorragie du postpartum : profil épidémiologique et évaluation des pratiques d'anesthésie-réanimation en France

Marie-Pierre Bonnet

► To cite this version:

Marie-Pierre Bonnet. Hémorragie du postpartum : profil épidémiologique et évaluation des pratiques d'anesthésie-réanimation en France. Médecine humaine et pathologie. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2014. Français. NNT : 2014PA066009 . tel-00978795

HAL Id: tel-00978795

<https://theses.hal.science/tel-00978795>

Submitted on 14 Apr 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**THESE DE DOCTORAT DE
L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE**

**ECOLE DOCTORALE PIERRE-LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS :
EPIDEMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMEDICALE - ED393**

Spécialité

Epidémiologie

Présentée par

Marie-Pierre BONNET

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Sujet de la thèse :

**Hémorragie du postpartum : profil épidémiologique et évaluation des
pratiques d'anesthésie-réanimation en France**

Soutenue le 29 janvier 2014

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur Christos Choudaïd, Rapporteur

Monsieur le Professeur Loïc Sentilhes, Rapporteur

Monsieur le Professeur Pierre Buekens, Examineur

Madame le Professeur, Hawa Keita-Meyer, Examinatrice

Monsieur le Professeur Bruno Riou, Examineur

Madame Marie-Hélène Bouvier-Colle, Directrice de thèse

Madame Catherine Deneux-Tharoux, Co-directrice de thèse

« Tout à coup j'eus l'intuition qu'il fallait que je parte. J'appelai le garçon, payai ma note, enfilai mon pardessus, mis mon chapeau et m'élançai dans la rue. Je remontai à l'hôpital sous la pluie.

Je trouvais l'infirmière dans le couloir.

« Je viens juste de téléphoner à votre hôtel. », dit-elle. J'eus l'impression que quelque chose se décrochait en moi.

« Qu'y a-t-il ?

- Mme Henry vient d'avoir une hémorragie.

- Puis-je entrer ?

- Non, pas encore. Le docteur est près d'elle.

- Est-ce grave ?

- Très grave. »

L'infirmière entra dans la chambre et ferma la porte. Je m'assis dans le couloir. Le vide s'était fait en moi. Je ne pensais pas, je ne pouvais pas penser. Je savais qu'elle allait mourir et je priais pour qu'elle ne mourût pas.»

L'adieu aux armes
Ernest Hemingway

Résumé

La France se démarque par un ratio de mortalité maternelle par hémorragie du postpartum (HPP) élevé, qui reste en partie inexpliqué.

Les objectifs de cette thèse étaient: 1/ de comparer les caractéristiques épidémiologiques de l'HPP entre la France et le Canada 2/ de décrire les pratiques d'anesthésie-réanimation dans l'HPP et d'évaluer leur adéquation par rapport aux recommandations chez les femmes décédées d'HPP et dans une population de femmes avec HPP.

Les sources de données utilisées étaient: La base nationale canadienne de données hospitalières sur les séjours des patients, l'essai Pithagore⁶ et l'Enquête Nationale Confidentielle sur les Morts Maternelles.

La comparaison des profils épidémiologiques de l'HPP entre la France et le Canada montre que l'incidence de l'HPP n'est pas plus élevée en France. Le recours plus fréquent à des traitements de seconde ligne suggère une incidence plus élevée de l'HPP sévère en France.

Dans les décès maternels par HPP, certaines pratiques d'anesthésie-réanimation apparaissent comme inadéquates: le monitoring clinique et la mise en condition des patientes, la surveillance paraclinique, le protocole d'anesthésie générale et la stratégie transfusionnelle.

La description en population des pratiques transfusionnelles dans l'HPP montre un recours insuffisant à la transfusion. Inversement, des stratégies transfusionnelles dont l'efficacité n'est pas prouvée sont fréquemment appliquées.

Ce travail suggère une sévérité plus fréquente de l'HPP en France, pouvant expliquer l'importance de la mortalité par HPP. Certaines pratiques d'anesthésie-réanimation apparaissant comme non optimales pourraient être impliquées dans cette sévérité.

L'association entre des composantes spécifiques de la prise en charge d'anesthésie-réanimation et la sévérité de l'HPP reste à être étudiée.

Mots clés : Hémorragie du postpartum, mortalité maternelle, morbidité maternelle sévère, pratiques d'anesthésie-réanimation, transfusion.

Postpartum Hemorrhage: epidemiological profile and assessment of anesthesia and intensive care practices in France

Abstract

In France, the maternal mortality ratio due to postpartum hemorrhage (PPH) is higher than in other high resources countries. This situation remains partially unexplained.

The objectives of this PhD thesis were: 1/ to compare PPH epidemiological characteristics between France and Canada, 2/ to describe anesthesia and intensive care practices in PPH and to compare them with guidelines, first in cases of maternal deaths from PPH and secondly in a large population of women with PPH.

The data sources were: the Discharge Abstract Database from the Canadian Institute for Health Information, the Pithagore6 trial and the French Confidential Enquiry into Maternal Deaths.

The comparison of PPH epidemiological profiles between France and Canada shows that PPH incidence is not higher in France. Second-line treatments in PPH management are more frequently performed, suggesting a higher incidence of severe PPH in France.

Among maternal deaths from PPH, some practices in anesthesia and critical care management appear to be inadequate: clinical monitoring and laboratory assessment, protocol for general anesthesia and transfusion strategy. The description on transfusion practices in a large population of women with PPH shows that the use of blood products is not sufficient. Conversely, transfusion strategies with unproved efficacy are frequently used.

These results suggest a higher rate of severe PPH in France, that may result in the higher maternal mortality due to PPH. Inadequate practices in anesthesia and critical care could be involved in this severity. But the association between specific components of anesthesia and critical care management and PPH severity remains to be explored.

Key words: Postpartum hemorrhage, maternal mortality, severe maternal morbidity, anesthesia and intensive care practices, transfusion.

Unité où la thèse a été préparée :

Unité Inserm 953 (ex 149)

« Recherche épidémiologique en santé périnatale et en santé des femmes et des enfants »

Dirigée par le Professeur François Goffinet

53, avenue de l'Observatoire, 75014, PARIS

Publications réalisées dans le cadre du travail de thèse :

- Bonnet MP, Deneux-Tharaux C, Bouvier-Colle MH. Critical care and transfusion management in maternal deaths from postpartum haemorrhage. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011; 158(2):183-8.
- Bonnet MP, Deneux-Tharaux C, Dupont C, Rudigoz RC, Bouvier-Colle MH. Transfusion practices in postpartum hemorrhage: a population-based study. Acta Obstet Gynecol Scand 2013; 92(4):404-13.
- Bonnet MP, Basso O, Bouvier-Colle MH, Dupont C, Rudigoz RC, Fuhrer R, Deneux-Tharaux C. Postpartum haemorrhage in Canada and France: A population-based comparison. PLoS One. 2013; 8(6):e66882.

Remerciements

A Madame Marie-Hélène Bouvier-Colle

Je vous remercie de m'avoir accueillie au sein de votre équipe et de m'avoir encadrée tout au long de ce travail passionnant, ainsi que de la confiance et le soutien que vous avez su m'accorder lorsqu'il le fallait.

A Madame Catherine Deneux-Tharaux

Je te remercie sincèrement de m'avoir encadrée au cours de ce travail. Tu m'as montré la rigueur, mais aussi la curiosité et l'enthousiasme pour la recherche. J'espère encore pouvoir pendant longtemps travailler et apprendre à tes côtés.

Aux Professeurs Hawa Keita-Meyer, Loïc Sentilhes, Christos Chouaïd, Pierre Buekens et Bruno Riou

Merci d'avoir accepté d'être membres du jury de cette thèse. C'est un honneur pour moi que ce travail soit évalué par vous.

A Madame Rebecca Fuhrer

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans le département d'Epidémiologie à l'Université de McGill, ainsi que de la confiance et du soutien que vous m'avez témoignés lors de mon séjour à Montréal.

A Madame Olga Basso

Je te remercie pour ton encadrement sans faille lors de notre collaboration à McGill.

Au Professeur François Goffinet

Je te remercie de m'avoir ouvert les portes de l'unité 953 et d'avoir ainsi le plaisir au quotidien de pouvoir concilier clinique et recherche.

Merci à Madame Anne Chantry, pour ses conseils avisés et son amitié.

Merci à Mesdames Sophie Gouvaert et Sophie Pennec, pour leur aide précieuse au quotidien dans l'unité.

Merci au Docteur Camille Le Ray, pour m'avoir proposé de nouvelles collaborations au sein de l'unité 953. C'est un plaisir de travailler à tes côtés.

Merci au Fonds AXA pour la Recherche et à la Société Française d'Anesthésie-Réanimation, pour le soutien financier accordé à ce projet.

Je remercie les membres de l'équipe d'anesthésie de la maternité Port Royal, en particulier le Docteur Françoise Toubas, ainsi que le Professeur Marc Samama, de m'avoir accordé le temps nécessaire à la réalisation de ce travail.

Je remercie également les membres et anciens membres de l'équipe d'anesthésie de l'hôpital Antoine Béchère, avec qui j'ai eu l'occasion de travailler pendant 3 ans, en particulier les Docteurs Agnès Le Gouez, Sandrine Roger-Christoph, Marie Bruyère et le Professeur Frédéric Mercier, de leur soutien et de leur enthousiasme dans mes projets de recherche.

Merci à tous les membres de ma famille pour leur soutien et leur présence au quotidien, ainsi qu'à Vanessa pour son amitié.

A Aurélien et Antoine,

En espérant pouvoir vous transmettre la satisfaction dans le travail, mais aussi l'importance d'aider son prochain.

A Thomas,

pour partager ma vie.

Table des matières

Introduction générale et objectifs	17
A. L'hémorragie du postpartum, une pathologie prédominante de la morbidité maternelle sévère	25
A.1. Pourquoi s'intéresser à l'hémorragie du postpartum en France ?	27
A.1.1 L'hémorragie du postpartum, complication maternelle la plus fréquente de l'accouchement ..	27
A.1.2. L'hémorragie du postpartum, complication maternelle sévère de l'accouchement.....	36
A.1.3. L'hémorragie du postpartum sévère, une complication évitable	40
A.1.4. Facteurs de risque d'hémorragie du postpartum	46
A.1.5. Facteurs d'aggravation de l'hémorragie du postpartum	50
A.2. Etude 1 : Comparaison des profils épidémiologiques de l'hémorragie du postpartum entre la France et le Canada	53
B. Etude des pratiques d'anesthésie-réanimation dans l'hémorragie du postpartum	59
B.1. Anesthésie-réanimation en obstétrique : historique et évolution	61
B.2. Prise en charge d'anesthésie-réanimation dans l'hémorragie du postpartum	64
B.2.1. Composantes recommandées	64
B.2.2. Association entre pratiques d'anesthésie-réanimation dans l'HPP et morbidité maternelle.....	69
B.3. Etude 2 : Evaluation des pratiques d'anesthésie-réanimation dans les décès maternels par hémorragie du postpartum	73
B.4. Etude 3 : Evaluation des pratiques transfusionnelles dans l'hémorragie du postpartum ..	79
Synthèse et perspectives	87
Bibliographie.....	97

Abréviations utilisées

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

AVB : Accouchement par voie basse

CCI : Classification canadienne des interventions en santé

CG : Concentré globulaire

CIM : Classification Internationale des Maladies

CNEMM : Comité national d'experts sur la mortalité maternelle

CNGOF : Collège National des Obstétriciens Gynécologues Français

CIHI : *Canadian Institute for Health Information*

DAD : *Discharge Abstract Database*

ENCMM : Enquête Nationale Confidentielle sur les Morts Maternelles

HPP : Hémorragie du postpartum

Hb : Hémoglobine

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

OR : Odd Ratio

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PFC : Plasma frais Congelé

RAI : Recherche d'agglutinines irrégulières

RMM : Ratio de Mortalité Maternelle

RPC : Recommandations pour la Pratique Clinique

SFAR : Société Française d'Anesthésie-Réanimation

Introduction générale et objectifs

Jusqu'au milieu du 20^{ème} siècle, l'accouchement a représenté un risque vital pour la mère et l'enfant. Les deux complications maternelles les plus redoutées alors étaient la septicémie puerpérale et ce que l'on a appelé jusqu'à récemment « l'hémorragie de la délivrance ». Des avancées importantes, principalement l'apparition de la césarienne, la découverte des antibiotiques et les progrès de l'anesthésie, ont ensuite fait reculer considérablement la mort maternelle. L'intérêt s'est alors centré sur la santé du nouveau-né, en raison de l'importance de la mortalité néonatale et du développement de la prise en charge de la prématurité. En France, ce phénomène a eu une portée telle, que les maternités furent organisées en trois niveaux de soins, uniquement en fonction de la capacité à prendre en charge des enfants nécessitant des soins néonataux plus ou moins intensifs (plan de périnatalité de 1994 (1)), et ceci à l'image de l'organisation des maternités en Amérique du Nord (2, 3) et dans d'autres pays d'Europe (4) à la même époque.

Cependant, face à la mortalité maternelle encore très importante dans les pays à faible niveau de ressources, l'Organisation Mondiale pour la Santé lance en 1987 l'initiative mondiale *Safe Motherhood*, suscitant une prise de conscience de l'intérêt de la surveillance de la mortalité maternelle, y compris dans les pays à niveau de ressources élevé. En France, il faut attendre l'année 1995 pour que la santé maternelle redevienne une préoccupation de santé publique, avec la création par arrêté ministériel du Comité National d'Experts sur la Mortalité Maternelle (CNEMM). Ce comité élabore et diffuse des rapports sur les causes de décès et la prise en charge dans le contexte du décès maternel, et ceci grâce aux données collectées à partir de l'Enquête Nationale Confidentielle sur les cas de Morts Maternelles (ENCM). Les morts maternelles sont des événements heureusement rares, mais dont l'analyse peut mener à de nombreux enseignements. La mortalité maternelle constitue en effet un indicateur important de la santé maternelle, reflétant à la fois l'accès à et la qualité des soins prénataux et obstétricaux (5, 6). L'enquête confidentielle et le travail du CNEMM ont pour objectifs d'étudier les pathologies maternelles mortelles par une double approche épidémiologique et d'audit clinique, dans le but de progresser dans la prise en charge maternelle et de prévenir les complications sévères.

Dès les premiers résultats disponibles après sa création, puis de manière répétée dans chacun de ses rapports, l'enquête confidentielle française a mis en exergue le rôle prédominant de l'hémorragie du postpartum (HPP) dans la mortalité maternelle, à la différence des autres pays à même niveau de ressources. Actuellement l'HPP constitue toujours la première cause de décès maternel en France (7).

Par ailleurs, l'ENCMM a été une des premières enquêtes à mettre en avant l'importance des soins d'anesthésie-réanimation associés aux soins obstétricaux dans la prise en charge globale et le pronostic des femmes présentant des complications liées à la grossesse et à l'accouchement. C'est l'un des rares groupes de travail à avoir ainsi impliqué ensemble des anesthésistes-réanimateurs, des obstétriciens, des épidémiologistes et des sages-femmes dans la réflexion sur la pathologie maternelle, en l'occurrence sous sa forme la plus sévère. En dehors du travail de l'ENCMM, les pratiques d'anesthésie-réanimation en obstétrique dans le contexte de la pathologie maternelle sévère restent encore peu étudiées d'un point de vue épidémiologique, non seulement en France, mais aussi globalement dans les autres pays du monde.

L'HPP constitue un modèle de l'urgence obstétricale impliquant une prise en charge multidisciplinaire. C'est en effet le plus souvent une complication qui va survenir de manière imprévisible et brutale, dont le diagnostic peut parfois être difficile. Avec une incidence comprise entre 5 et 10% des accouchements, c'est la complication maternelle la plus fréquente de l'accouchement. Elle est par ailleurs également à l'origine d'une importante morbidité et mortalité maternelle dans le monde. Les moyens de prévention et de prise en charge de l'HPP sont regroupés dans des textes de recommandations internationales et nationales, mais le niveau de preuve de l'efficacité des traitements de l'HPP est le plus souvent bas.

Le niveau élevé persistant de la mortalité maternelle par HPP en France conduit la communauté scientifique et médicale à s'interroger sur les raisons à l'origine de cette particularité française. Pour l'expliquer, **deux hypothèses**, non exclusives, peuvent être envisagées:

- 1) Une incidence plus élevée de l'HPP
Cette hypothèse pourrait elle-même résulter d'une distribution particulière des facteurs de risque de l'HPP, qui relèvent des caractéristiques des femmes, de la grossesse, du travail et de l'accouchement.
- 2) Une incidence plus élevée de l'HPP sévère
Cette aggravation plus fréquente de l'HPP pourrait résulter à nouveau d'une distribution particulière des caractéristiques des femmes, de la grossesse, du travail et de l'accouchement, mais aussi de la prise en charge de l'HPP.

Ces hypothèses, en particulier la seconde, restent encore peu explorées. Quelques travaux concernant principalement les aspects obstétricaux et organisationnels des soins ont été publiés (8, 9). Cependant, les pratiques d'anesthésie-réanimation au sein de la prise en charge de l'HPP ont été peu étudiées dans ce contexte. Pourtant, d'un point de vue physiopathologique, et par analogie avec des tableaux hémorragiques d'autres origines (patients traumatisés, hémorragies per-opératoires), on peut fortement supposer qu'elles jouent un rôle important dans l'évolution vers la sévérité de l'HPP.

Pour explorer ces deux hypothèses, ce travail de thèse s'est construit autour de deux objectifs :

Le premier objectif a consisté à comparer l'incidence de l'HPP, les facteurs de risque, les causes et la prise en charge de l'HPP entre la France et le Canada, pays à même niveau de développement et aux systèmes de santé comparables. Pour cela, j'ai mené une analyse comparative de données contemporaines des parturientes provenant de la *Discharge Abstract Database* canadienne et de l'essai Pithagore6.

Le second objectif a consisté à décrire la prise en charge d'anesthésie-réanimation dans l'HPP et à évaluer son adéquation par rapport aux recommandations dans un premier temps chez les femmes décédées d'HPP, puis dans une population de femmes présentant une HPP. Pour ce second objectif, j'ai utilisé les données concernant les femmes décédées d'HPP en France entre 2000 et 2003 provenant de l'ENCMM, puis celles des femmes présentant une HPP issues de l'essai Pithagore6.

Trois sources de données ont donc été utilisées:

1. La base nationale canadienne de données hospitalières sur les séjours des patients, *Discharge Abstract Database* (DAD), fournie par l'Institut canadien d'information sur la santé, (*Canadian Institute for Health Information*, CIHI)
Cette base de données permanente enregistre en particulier 98% des accouchements dans toutes les provinces canadiennes, à l'exception du Québec (10). Les diagnostics sont résumés à partir des informations contenues dans les dossiers médicaux par les cliniciens, puis codés en utilisant la Classification Internationale des Maladies dans sa 10^{ème} version (CIM-10). Les procédures réalisées sont codées à l'aide de la Classification Canadienne des Interventions en santé (CCI). Certaines données sont également codées avec des codes DAD spécifiques.

2. L'essai français Pithagore6 (Programme d'Intervention Transversal au sein de 6 réseaux périnataux)

L'objectif principal de cet essai randomisé en cluster était de tester l'hypothèse qu'un programme renforcé d'éducation visant à améliorer la prise en charge des HPP diminuerait l'incidence de l'HPP sévère. L'essai Pithagore6 a été réalisé dans 106 maternités de 3 régions différentes, correspondant à 17% des naissances en France (n=146 781 accouchements au total). Six réseaux périnataux étaient impliqués: le réseau Périnat de la région Centre, le réseau Port-Royal Saint-Vincent-de-Paul à Paris, et les 4 réseaux de la région Rhône-Alpes. Les données ont été collectées pendant une année dans chaque réseau entre le mois de septembre 2004 et le mois de novembre 2006. Tous les cas d'HPP (n=9365) et un échantillon randomisé d'accouchements non compliqués d'HPP (n=2414) étaient inclus dans Pithagore6. Dans cet essai, l'analyse ne montrait pas de différence en termes d'incidence d'HPP sévère et de type de prise en charge d'HPP de première et de seconde lignes entre les maternités du groupe intervention et celles du groupe contrôle. Ceci permet d'utiliser la population de Pithagore6 comme celle d'une étude observationnelle à visée épidémiologique, soit dans une approche longitudinale de type étude de cohorte lorsque l'on s'intéresse au devenir des femmes avec HPP débutante, soit dans une approche transversale pour étudier les caractéristiques des accouchements avec HPP. C'est cette dernière approche qui nous avons choisie pour les analyses menées sur les données issues de Pithagore6.

3. L'ENCMM

Cette enquête permanente regroupe tous les décès maternels survenus en France et identifiés à partir des certificats de décès mentionnant un état gravidopuerpéral. Chaque décès maternel fait l'objet d'une enquête auprès de l'équipe soignante responsable de la prise en charge de la femme au moment du décès. Les informations sont collectées par deux assesseurs (un obstétricien et un anesthésiste-réanimateur), puis analysées de manière collégiale par les membres du CNEMM qui déterminent la cause principale du décès, son évitabilité et le caractère optimal ou non des soins.

Ce manuscrit est organisé sous la forme d'une thèse sur articles. Après un état de l'art sur l'HPP dans le monde et en France, je présenterai la comparaison des profils épidémiologiques de l'HPP entre la France et le Canada (Etude 1). L'exposé de ce travail

sera suivi par la présentation de la place de l'anesthésie-réanimation en obstétrique, et en particulier de la prise en charge d'anesthésie-réanimation en cas d'HPP, puis des deux travaux de cette thèse qui concernent la description et l'évaluation de l'adéquation des pratiques d'anesthésie-réanimation, séparément dans les cas mortels (Etude 2) et non mortels d'HPP (Etude 3). Chacune des trois études sera présentée sous forme de synthèse, suivie de l'article original. Une synthèse globale des résultats des trois travaux présentés et des perspectives seront enfin proposées.

**A. L'hémorragie du postpartum, une pathologie
prédominante de la morbidité maternelle sévère**

A.1. Pourquoi s'intéresser à l'hémorragie du postpartum en France ?

L'hémorragie du postpartum (HPP) est une complication fréquente de l'accouchement et bien connue des sages-femmes, obstétriciens et anesthésistes-réanimateurs en maternité. La prévention et la prise en charge de cette pathologie sont actuellement bien codifiées. Pourtant, l'HPP reste toujours une cause prédominante de mortalité et de morbidité maternelle dans les pays à bas niveau de ressources, mais aussi dans des pays à niveau de ressources élevé comme la France. Comme pour toutes les études portant sur l'HPP, les travaux cherchant à expliquer l'importance de l'HPP dans la morbidité et la mortalité maternelle se heurtent à des limites importantes : l'absence de définition consensuelle de l'HPP et la difficulté en pratique clinique à quantifier correctement le saignement.

A.1.1 L'hémorragie du postpartum, complication maternelle la plus fréquente de l'accouchement

A.1.1.1. Définitions de l'hémorragie du postpartum

Une hémorragie obstétricale peut survenir avant et surtout après un accouchement. L'HPP représente 80% des cas d'hémorragie obstétricale. C'est une complication classique et fréquente de l'accouchement, mais le plus souvent inattendue et parfois brutale. Elle correspond à un saignement maternel excessif survenant en majorité dans les 24 premières heures suivant la naissance de l'enfant (HPP primaire).

Les causes d'HPP sont multiples et peuvent être associées. La cause la plus fréquente quelle que soit la voie d'accouchement est l'atonie utérine, représentant jusqu'à 70% des cas d'HPP, puis suivent les rétentions placentaires, les plaies du tractus génital, les anomalies d'insertion placentaire (placenta praevia et placenta accreta), et les anomalies de la coagulation primitives ou secondaires (11-13).

Traditionnellement, l'HPP est définie par des pertes sanguines supérieures à 500 mL après un accouchement voie basse, et supérieures à 1000 mL après une césarienne (14, 15). Cette définition repose sur des études historiques publiées au cours des années 1960, qui

évaluaient la quantité moyenne des pertes sanguines lors d'un accouchement par voie basse autour de 300 à 500 mL et entre 500 et 1000 mL après une césarienne (16, 17).

Cependant cette définition est limitée par la difficulté en pratique clinique, actuellement bien documentée, d'évaluer de manière fiable les pertes sanguines au cours d'un accouchement, en particulier lorsqu'elles sont abondantes, et ceci même par des cliniciens expérimentés (18-20). En comparaison à la perte sanguine calculée a posteriori à partir des variations péri-partum du taux d'hématocrite (proportion du volume occupé par les globules rouges par rapport au volume sanguin total), l'évaluation visuelle surestime les pertes faibles et sous-estime les pertes sanguines importantes, entraînant des difficultés diagnostiques (18). L'utilisation de sac collecteur ou d'autres méthodes de mesure de la quantité de saignement, comme la pesée des compresses, améliore l'évaluation de la quantité des pertes sanguines (21). Cependant, il a été rapporté que la présence de fluides autres que le sang, et en particulier du liquide amniotique, représentait 4 à 80% des liquides collectés (22), cette grande variabilité constituant la principale limite à l'utilisation de ces méthodes (21). De plus, les pertes sanguines présentes en dehors de la poche de recueil et des compresses, le plus souvent liées à un saignement intra-abdominal, ne sont pas prises en compte par ces moyens. La fiabilité de la mesure des pertes sanguines après un accouchement est donc imparfaite quelle que soit la méthode utilisée.

D'autre part, définir une HPP par des quantités de pertes sanguines différentes en fonction de la voie d'accouchement paraît discutable. En effet, même si une césarienne entraîne des pertes sanguines plus importantes en moyenne qu'un accouchement voie basse, il n'y a aucune raison de penser que les conséquences physiopathologiques du saignement diffèrent selon la voie d'accouchement. Cette distinction de critères diagnostiques d'HPP en fonction de la voie d'accouchement apparaît donc comme non étayée par des arguments scientifiques, surtout dans la pratique clinique quotidienne, et conduit à sous-estimer le rôle de la césarienne comme facteur de risque d'HPP.

Devant les difficultés à mesurer correctement les quantités de pertes sanguines au décours d'un accouchement, d'autres définitions ont été proposées et sont utilisées, à la fois dans la littérature et dans la pratique clinique. Le Collège Américain de Gynécologues Obstétriciens (ACOG) suggère d'intégrer dans la définition de l'HPP une chute du taux d'hématocrite de 10% en postpartum, ces prélèvements étant habituellement réalisés en routine (23). Cette définition présente l'avantage d'être objective et relativement précise. Cependant, une telle définition biologique est difficile à utiliser dans le contexte de l'urgence hémorragique car, d'une part la baisse du taux d'hématocrite est toujours retardée de plusieurs heures par rapport

au saignement (du fait de l'hémoconcentration initiale), et d'autre part les modifications de l'hématocrite dépendent également de la quantité de solutés perfusés au cours de la réanimation.

Enfin l'apparition de signes cliniques en rapport avec une mauvaise tolérance du saignement, tels qu'une hypotension artérielle, une tachycardie, une oligurie, un malaise ou des troubles de la conscience, évoque la présence d'un saignement anormalement important, mais trop tardivement pour pouvoir être inclus dans les critères diagnostiques initiaux d'une HPP. En effet, la plupart des parturientes sont des femmes jeunes et en bonne santé, qui vont par conséquent tolérer des pertes sanguines jusqu'à 1000 mL sans présenter de signe d'instabilité hémodynamique (24).

De manière similaire, il n'existe pas de définition consensuelle de l'HPP sévère. Des seuils de quantité de pertes sanguines, variables d'une étude à l'autre, ont également été proposés pour définir l'HPP sévère : supérieures ou égales à 1000 mL (25) ou à 1500 mL (26) quelle que soit la voie d'accouchement, supérieures ou égales à 2500 ml pour les HPP menaçant le pronostic vital dans l'enquête nationale écossaise sur la morbidité maternelle sévère (27). Le *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* au Royaume-Uni fait même la distinction entre des HPP qualifiées de *moderate* (1000 à 2000 mL de pertes sanguines) et les HPP sévères (au-delà de 2000 mL) (28). Ces définitions de l'HPP sévère fondées sur des quantités importantes de pertes sanguines se heurtent aux mêmes difficultés d'estimation précédemment évoquées que pour des quantités inférieures.

Des définitions de l'HPP sévère fondées sur des variations de taux d'hémoglobine en péri-partum (par exemple, une chute supérieure à 4 g/dL (29)) sont utiles pour des travaux épidémiologiques mais inapplicables en pratique clinique, la prise en charge de ces femmes devant être immédiate et donc débutée avant l'obtention des résultats biologiques.

Enfin, de nombreuses études définissent une HPP sévère comme une HPP nécessitant une prise en charge invasive (embolisation, ligature vasculaire, sutures utérine, transfusion, hystérectomie ou hospitalisation en réanimation (30-32)). Le défaut principal de ce type de définition, fondée sur des actes, réside dans les variations des pratiques en fonction du soignant, mais également en fonction du centre et même du pays, selon les habitudes et les moyens disponibles. Cependant, il faut noter que la réalisation de ce type d'actes en dehors de l'HPP sévère reste anecdotique.

Les définitions de l'HPP prenant en compte la cinétique de l'hémorragie, comme par exemple une perte sanguine de plus de 50% de la masse sanguine en moins de 3 heures, ou une perte sanguine de plus de 150 mL/min, sont particulièrement pertinentes, car le débit de pertes sanguines est un facteur important de la tolérance et de la gravité du saignement (33). Cependant ce type de définition de l'HPP est rarement utilisé, un débit de pertes sanguines étant encore plus difficile à évaluer que des quantités, en particulier en cas d'hémorragie active et massive.

Ainsi il n'existe pas de définition unique et satisfaisante de l'HPP, qui serait applicable non seulement en pratique clinique pour en améliorer le diagnostic, mais aussi dans les travaux de recherche, notamment épidémiologiques, sur cette pathologie. Déterminer une définition consensuelle de l'HPP constitue un des défis actuels de la recherche dans le domaine de l'HPP.

A.1.1.2. Une incidence élevée et en augmentation

L'incidence de l'HPP ne peut être estimée correctement que dans des études en population. Le tableau 1 regroupe toutes les études de ce type publiées depuis 10 ans qui rapportent l'incidence de l'HPP dans les pays à niveau de ressources élevé. Dans ce tableau, on remarque que l'incidence de l'HPP varie largement d'une étude à l'autre. Cette variation est observée non seulement en fonction du pays, mais aussi en fonction de la méthode d'exploration, du fait notamment de l'absence de définition consensuelle de l'HPP déjà évoquée et également de la nature différente des sources de données utilisées. Dans l'essai Pithagore6, réalisé en 2004-2006, l'HPP et l'HPP sévère concernaient respectivement 6,4% et 1,6% des accouchements (32). Dans cet essai prospectif en population, l'HPP était définie par des pertes sanguines évaluées par les cliniciens comme supérieures ou égales à 500 mL après un accouchement voie basse et supérieures ou égales à 1000 mL après une césarienne, ou par une chute du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dL en postpartum, même en l'absence d'hémorragie cliniquement identifiée. Des études provenant de pays à niveau de ressources comparable, tels que l'Australie (34), le Canada (11) et les Etats-Unis (12, 35), mais qui utilisaient comme source des bases de données hospitalières nationales où l'HPP est définie par des codes de la CIM-10 (O.72), rapportent des taux inférieurs aux taux français, avec des incidences d'HPP comprises entre 3 et 6% des accouchements entre 1991 et 2006.

Récemment, une revue systématique s'est intéressée au calcul de l'incidence globale de l'HPP et à l'analyse de ses variations régionales (25). Ce travail regroupe 123 bases de données datant des années 1994 à 2008 et qui utilisaient des définitions communes de l'HPP et de l'HPP sévère (pertes sanguines respectivement supérieures à 500 et 1000 mL, quelle que soit la voie d'accouchement). Cependant, les méthodes de mesure des pertes sanguines et le caractère mono ou multicentrique pouvaient varier d'une base de données à l'autre. L'analyse poolée des essais retrouvent des incidences de l'HPP à 10,8% (IC95% :9,6-12,1) et de l'HPP sévère à 2,8% (IC 95% : 2,4-3,2%), avec, dans les deux cas, de larges variations en fonction de la zone géographique. Les études réalisées en Asie rapportent en moyenne des incidences d'HPP plus basses que dans les études provenant d'Europe et d'Amérique du Nord. Ces variations régionales de l'incidence de l'HPP peuvent être expliquées par des différences dans la distribution des facteurs de risque d'HPP et dans la pratique de mesures préventives de l'HPP en fonction des pays, mais aussi par des différences dans les méthodes d'évaluation des quantités de pertes sanguines. En effet, ces méthodes ne sont pas décrites systématiquement dans toutes les études incluses, notamment dans les études dont les données proviennent de bases de données hospitalières, et sont vraisemblablement hétérogènes d'un pays à l'autre et même d'un centre à l'autre. Dans cette méta-analyse, les incidences d'HPP sont plus élevées dans les études utilisant des méthodes objectives de mesure des pertes sanguines que dans celles où la quantité des pertes sanguines est évaluée de manière subjective, ou lorsque la méthode d'évaluation des pertes sanguines n'est pas précisée. Ainsi, lorsque les résultats des études mesurant objectivement les pertes sanguines sont uniquement pris en compte, les incidences d'HPP et d'HPP sévère sont respectivement de 14,2% et 4,2% des accouchements. Par ailleurs, cette méta-analyse indique également que les incidences d'HPP rapportées dans les essais randomisés contrôlés sont supérieures à celles retrouvées dans les études observationnelles réalisées à partir de bases de données hospitalières.

Ainsi, l'incidence de l'HPP peut-elle être influencée par la définition et le mode de diagnostic retenus de l'HPP, mais également par la nature de la source des données utilisée pour la calculer, du fait de modalités d'identification et de collection des cas d'HPP variables. Ces éléments doivent donc aussi être pris en compte lorsque l'on veut comparer l'incidence et les caractéristiques de l'HPP entre deux populations. Globalement, les résultats observés peuvent être résumés par une incidence de l'HPP autour de 5% des accouchements lorsque la mesure des pertes sanguines est imprécise et/ou que les données sont moins fiables, qui augmente à 10% lorsque les pertes sanguines sont mesurées précisément et que la qualité des données est meilleure.

L'incidence de l'HPP retrouvée dans la revue systématique précitée de Calvert et al. est supérieure à celle calculée dans une autre revue sur le sujet et publiée antérieurement (36). En effet, la revue systématique plus ancienne de Carroli et al., qui analysait des données datant de 1990 à 2005, rapportait une incidence de l'HPP de 6% et d'HPP sévère de 1,9% des accouchements, avec les mêmes disparités en fonction des régions géographiques. Le meilleur repérage des cas d'HPP dans les études les plus récentes qui étaient incluses dans la revue systématique de Calvert et al., mais pas dans celle de Carroli et al., pourrait en partie expliquer les incidences plus élevées observées récemment. Mais cette différence de résultats peut également être due à une authentique augmentation de l'incidence de l'HPP dans le monde ces dernières années. En effet, plusieurs travaux provenant de pays à niveau de ressources élevé décrivent une augmentation récente de l'incidence de l'HPP, en particulier de l'HPP par atonie utérine, sans pour autant en élucider les raisons. Callaghan et al. rapportent ainsi une augmentation de 26% de l'incidence de l'HPP aux Etats-Unis entre 1994 (2,3% des accouchements) et 2006 (2,9% des accouchements), l'incidence de l'HPP par atonie utérine en particulier augmentant de 1,6% à 2,4% des accouchements (12). A partir de la même source de données, Kramer et al. rapportent des résultats similaires concernant l'HPP sévère avec une incidence qui double entre 1999 et 2008 aux Etats-Unis (37). De même au Canada, Joseph et al. ont observé une augmentation de l'incidence de l'HPP de 4,1% à 5,1% entre 1991 et 2004, et en particulier de l'incidence d'HPP par atonie utérine, ainsi qu'une augmentation de 73% du taux d'hystérectomie au cours de la même période (11). En Europe également, une étude irlandaise rapportait une augmentation de l'incidence de l'HPP de 1,5% en 1999 à 4.1% en 2009 au niveau national (38).

Des causes potentielles à l'origine de cette augmentation de l'incidence de l'HPP ont été recherchées parmi l'évolution des caractéristiques maternelles au cours du temps, comme l'augmentation de l'âge maternel, de la fréquence de l'obésité et des grossesses multiples, et également parmi des changements dans les pratiques obstétricales, telles que l'augmentation des taux de déclenchement et de césarienne ((34, 35, 37, 39, 40). Cependant aucune de ces modifications au cours du temps ne semble clairement expliquer cette augmentation de l'incidence de l'HPP. Des modifications de caractéristiques non mesurées, en particulier dans les bases de données hospitalières, telles que l'utilisation d'ocytociques au cours du travail ou l'exposition à des traitements chroniques comme des antidépresseurs, pourraient aussi être impliquées dans cette augmentation, sans que l'on puisse le démontrer. Des améliorations progressives du diagnostic clinique d'HPP et du codage des cas d'HPP dans les études réalisées à partir des données de base hospitalières pourraient également participer à une

augmentation artificielle de l'incidence de l'HPP. Cependant une véritable augmentation de l'incidence de l'HPP ne peut être totalement écartée et justifie donc la poursuite de l'étude des circonstances de l'HPP, notamment du fait de l'implication de cette pathologie dans la morbidité et la mortalité maternelle.

Tableau 1 : Définitions et incidences de l'hémorragie du postpartum

Etudes en population provenant de pays à niveau de ressources élevé et publiées au cours des 10 dernières années, classement chronologique.

Auteurs	Pays	Période	Source des données	Nombre d'accouchements	Définition HPP	Incidence (%accouchements)
Bais et al. (41)	Pays-Bas	1990-1994	Cohorte régionale de grossesses (The Zaanstreek Obstetrical Database)	3464 nullipares	≥ 500mL ≥ 1000mL	19% 4,2%
Joseph et al. (11)	Canada	1991-2004	base de données nationale de séjours hospitaliers (Discharge Abstract Database)	1991 : 274 580 2004 : 239 936	Codes CIM9/10	1991 : 4,1% 2004 : 5,1%
Ford et al. (34)	Australie	1994-2002	Bases de données régionales de séjours hospitaliers et des naissances (New South Wales)	752 374	> 500mL après AVB > 750mL après césarienne	1994 : 4,7% 2002 : 6,0%
Callaghan et al. (12)	Etats-Unis	1994-2006	Base de données hospitalière nationale (National Inpatient Sample, NIS) Echantillon représentatif (20% population)	10 481 197	Code CIM9	2,7%
Al Zirqi et al. (26)	Norvège	1999-2004	Registre national des naissances	307 415	> 1500mL ou transfusion	1,1%
Kramer et al.(37)	Etats-Unis	1999-2008	Base de données hospitalière nationale (NIS)	8 571 209	Code CIM9 HPP HPP+transfusion, et/ou hystérectomie et/ou chirurgie conservatrice de l'utérus	global : 2,8% 1999 : 2,7% 2008 : 2,8% global : 0,3% 1999 : 0,2% 2008 : 0,4%
Lutomski et al. (38)	Irlande	1999-2009	base de données hospitalière nationale (Hospital In-Patient Enquiry, HIPE)	649 019	Code CIM9/10	2,9%
Mehrabadi et al. (30)	Colombie Britanique (Canada)	2000-2009	Registre de données périnatal de la Colombie Britannique	412 093	Codes CIM9/10 HPP+transfusion HPP+procédures d'hémostase invasives	2000 : 6,3% 2009 : 8,0% 2000 : 0,3% 2009 : 0,4% 2000 : 0,02% 2009 : 0,07%

Auteurs	Pays	Période	Source des données	Nombre d'accouchements	Définition HPP	Incidence (%accouchements)
Bateman et al. (35)	Etats-Unis	2004	Base de données hospitalière nationale (NIS)	876 641	Code CIM9 HPP	2,9%
Sosa et al. (42)	Argentine et Uruguay	2003 et 2005	Essai en cluster multicentrique	11 323 AVB	Mesure par un sac collecteur > 500mL > 1000mL HPP+ transfusion	10,8% 1,9% 0,4%
Deneux-Tharaux et al. (32)	France	2004-2006	Essai en cluster en population	146 781	> 500mL > 500mL + transfusion et/ou embolisation et/ou chirurgie d'hémostase et/ou transfert en réanimation et/ou chute hb ≥ 4 g/dl et/ou décès	6,4% 1,6%
Scottish Confidential Audit of Severe Maternal Morbidity (27)	Ecosse	2011	Audit national sur la morbidité maternelle sévère	65450	> 2500mL ou transfusion ≥ 5CG ou PFC	0,6%
Revue systématique						
Auteurs	Pays	Période	Source des données	Nombre d'accouchements	Définition HPP	Incidence (%accouchements)
Carroll et al. (36)	Internationale	1997-2006	Métaanalyse de 120 (HPP) et 70 (HPP sévère) bases de données	HPP : 3815 034 HPP sévères : 505379	HPP : > 500mL > 500mL+ mesure objective des pertes sanguines HPP sévère : > 1000mL > 1000mL+ mesure objective des pertes sanguines	6,1% 10,6% 1,9% 3,0%
Calvert C et al. (25)	Internationale	1997-2009	Métaanalyse 104 (HPP) et 70 (HPP sévère) bases de données	HPP : 1 003 694 HPP sévère : 503046	HPP ≥ 500mL HPP ≥ 1000mL	10,8% 2,8%

Hb : hémoglobine

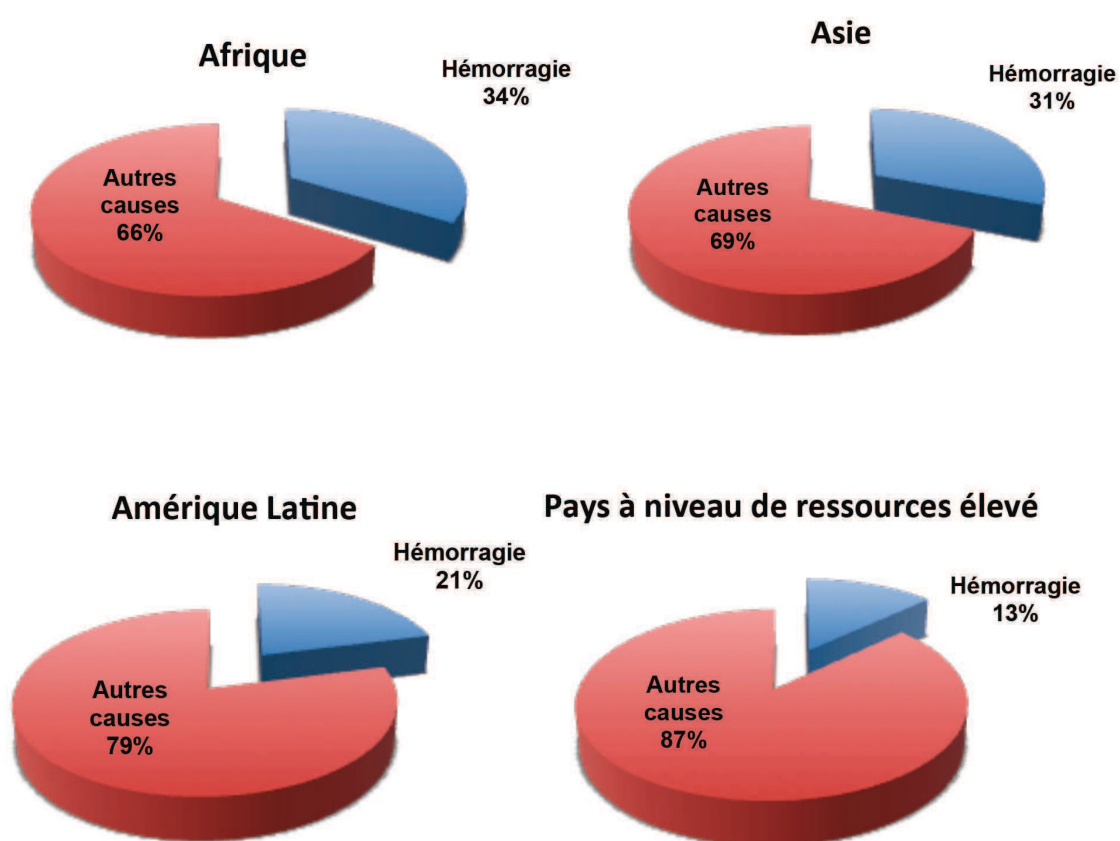
AVB : Accouchement voie basse

A.1.2. L'hémorragie du postpartum, complication maternelle sévère de l'accouchement

Lorsque l'on considère la mortalité maternelle par HPP, il est nécessaire de distinguer la situation des pays à niveau de ressources élevé de celle des pays à faible niveau de ressources. L'OMS a réalisé une étude des causes de mort maternelle à partir de bases de données en population contenant des informations datant de 1996 à 2002 (43). Cette étude rapportait globalement une implication de l'hémorragie obstétricale dans 20% des 343 000 cas annuels de mort maternelle dans le monde (44), avec des disparités importantes selon les régions : dans les pays à faible niveau de ressources, l'hémorragie obstétricale constitue la première cause de mortalité maternelle, concernant un tiers des décès maternels en Afrique et en Asie ; dans les pays à niveau de ressources élevé, le taux de décès maternels secondaires à une hémorragie obstétricale a diminué ces dernières années, l'hémorragie obstétricale étant responsable de 13% des décès maternels (Figure 1) (43). L'hémorragie obstétricale, dont la première cause est l'HPP, n'est ainsi plus la première cause de décès maternels dans les pays à niveau de ressources élevé, à l'exception de la France, où elle reste encore impliquée dans 18% des morts maternelles au cours des années 1998 à 2007 (7).

Figure 1 : Part de l'hémorragie obstétricale dans la mortalité maternelle en fonction des régions du monde

D'après Kahn et al. (43) et Haeri et al. (45)



En France, rappelons que les décès maternels font l'objet d'une Enquête Nationale Confidentielle sur la Mortalité Maternelle (ENCMM) à la suite du modèle historique britannique existant depuis 1958. L'ENCMM a été créée par arrêté ministériel et mise en place à partir de l'année 1996. Dans cette enquête, les cas de décès possiblement maternels sont repérés à partir des certificats médicaux de décès au niveau du Centre d'Etude épidémiologique sur les Causes médicales des Décès (CépiDC) de l'Inserm. Pour chaque cas, deux assesseurs (un gynécologue-obstétricien et un anesthésiste-réanimateur) sont chargés de constituer un dossier type, après avoir recueilli les informations nécessaires auprès des équipes médicales concernées. Tous les dossiers de cas sont rendus anonymes, puis analysés par les membres du Comité National d'Experts sur la Mortalité Maternelle (CNEMM), afin de préciser la cause exacte du décès et d'évaluer à la fois l'adéquation des soins délivrés et le caractère évitable du décès.

Alors que les ratios de mortalité maternelle globale sont comparables, les ratios de mortalité maternelle par hémorragie obstétricale et par HPP suite à une atonie utérine –cause la plus fréquente de l'HPP- sont supérieurs en France à ceux d'autres pays disposant également d'enquêtes nationales renforcées sur les décès maternels (Tableau 2). Selon l'ENCMM, en France, en 2007-2009, l'hémorragie obstétricale représente toujours 16% des décès maternels et le ratio de morts maternelles par hémorragie obstétricale atteint 1,6/100 000 naissances vivantes (46), soit plus de trois fois le ratio observé au Royaume-Uni (0,5/100 000 grossesses de plus de 22 semaines d'aménorrhée en 2006-2008 (47)) et deux fois celui observé aux Pays-Bas (0,8/100000 naissances vivantes sur la période 1993-2005 (48)). De même, le ratio de mortalité maternelle en France suite à une HPP par atonie utérine en 2007-2009 s'élève à 0,9/100 000 naissances, comparé à 0,2/100 000 à la même époque au Royaume-Uni. Cette mortalité élevée par hémorragie obstétricale, et en particulier suite à une HPP par atonie utérine, dans notre pays par rapport aux autres pays à niveau de ressources comparable reste encore inexpliquée.

Tableau 2 : Ratios de mortalité maternelle global et par hémorragie en fonction des pays

D'après Mhyre (49).

	Etats-Unis d'Amérique	Royaume- Uni	Pays-Bas	Nouvelle- Zélande	France
Période	1998-2005	2006-2008	1993-2005	2006-2009	2007-2009
Naissances vivantes	32 347 794	2 291 493	2 557 208	255 208	2 472 650
RMM global (/100 000)	14,5	11,4	12,1	19,2	10,3
Hémorragie obstétricale (hors GEU et avortements)	1,3	0,5	0,8	1,2	1,6
HPP par atonie utérine	0,3	0,2	-	-	0,9

- RMM : ratio de mortalité maternelle
- Etats-Unis d'Amérique : RMM incluant tous les décès maternels en cours de grossesse et jusqu'à un an après la fin de la grossesse pour 100 000 naissances vivantes. Données provenant de l'article de Berg et al. (50).
- Royaume-Uni : RMM incluant tous les décès en cours de grossesse et jusqu'à un an après la fin de la grossesse pour 100 000 grossesses de plus de 22 semaines d'aménorrhée. Données provenant de l'article de Cantwell R et al. (51).
- Pays-Bas : RMM incluant tous les décès maternels en cours de grossesse et jusqu'à 42 jours après la fin de la grossesse pour 100 000 naissances vivantes. Données provenant de l'article de Schutte et al. (48).
- Nouvelle-Zélande : RMM incluant tous les décès maternels en cours de grossesse et jusqu'à 42 jours après la fin de la grossesse pour 100 000 grossesses de plus de 22 semaines d'aménorrhée. Données provenant de l'article de Farquhar et al. (52).
- France : RMM incluant tous les décès maternels en cours de grossesse et jusqu'à un an après la fin de la grossesse pour 100 000 naissances vivantes. Données provenant de l'article de Saucedo et al. (46).

Mais la mortalité maternelle est l'étape ultime d'un processus d'aggravation, et l'HPP constitue également une cause prédominante de morbidité maternelle sévère. L'état de choc hémorragique peut se compliquer de dysfonctions et d'insuffisances d'organes et de systèmes, qui peuvent persister au-delà de la guérison de l'hémorragie. Les traitements invasifs nécessaires dans les cas les plus graves peuvent eux-mêmes engendrer des complications : Certains gestes d'hémostase chirurgicaux, en particulier les sutures utérines, peuvent compromettre la fertilité ultérieure de la femme (53-55), et les expositions à la transfusion sanguine et à des produits pro-coagulants comportent leurs propres risques (infections, allergies, allo-immunisation, hémolyse, complications respiratoires pour la transfusion (56), accidents thrombo-emboliques veineux et artériels pour les médicaments procoagulants (57, 58)). Enfin, un impact psychologique à long terme de l'HPP a été évoqué (59). On estime que chaque année 20 millions de femmes dans le monde souffrent d'incapacités aiguës ou chroniques secondaires à une HPP (60). Dans une enquête internationale réalisée dans 13 régions européennes en 2001, l'HPP était toujours responsable de 50% de la morbidité maternelle sévère (61). Dans l'enquête nationale confidentielle écossaise sur la morbidité maternelle globale, l'HPP majeure représente 73% de la morbidité maternelle sévère en 2011 (27). Les HPP sévères constituent par ailleurs la première indication obstétricale d'hospitalisation en réanimation : elles représentent la moitié des hospitalisations en réanimation d'origine obstétricale dans les enquêtes nationales prospectives sur la morbidité maternelle sévère en 2004-2006 aux Pays-Bas (LEMMoN) (62) et en 2011 en Ecosse (27).

A.1.3. L'hémorragie du postpartum sévère, une complication évitable

A.1.3.1. Fréquence des soins non optimaux

L'HPP est ainsi à l'origine d'une mortalité et d'une morbidité maternelles importantes. Pourtant, l'évolution vers la sévérité semble évitable dans la majorité des cas. Dans le contexte de la mortalité maternelle par HPP en France, le CNEMM juge les décès évitables et la qualité des soins non optimale dans plus de 80% des cas dans chacun de ses rapports triennaux (7). Des retards au diagnostic et à la prise en charge de l'HPP sont particulièrement soulignés. Par ailleurs, parmi les différentes causes de décès maternels, l'HPP est toujours celle dont l'évitabilité est la plus importante. Ces constatations ne sont pas faites uniquement dans notre pays : dans la dernière enquête britannique sur les morts maternelles au cours des

années 2006 à 2008, alors que l'HPP constitue une cause de décès maternel beaucoup moins fréquente qu'en France, les soins dans ce contexte sont évalués comme non optimaux dans une proportion comparable de cas (70%) (51).

Face à cette fréquente inadéquation des soins relevée dans la mortalité maternelle par HPP, l'implication des soins dans l'aggravation de l'HPP non mortelle a été évoquée et étudiée principalement dans des travaux français. En 1995-1996, une enquête européenne sur la mortalité et la morbidité maternelle sévère, l'enquête MOMS (*MOthers Mortality and Severe morbidity*), a été réalisée. Cette enquête avait pour objectif de comparer l'incidence des causes de décès maternels et de morbidité maternelle sévère dans 9 pays européens à partir d'une base de données en population et en utilisant des définitions identiques des pathologies maternelles. En France, lors de la réalisation de cette enquête, des données supplémentaires sur l'adéquation des soins dans l'HPP selon un jugement d'experts avaient été recueillies. Les résultats collectés dans trois régions rapportaient ainsi des soins non optimaux dans 40% des cas d'HPP sévères étudiés en 1995-1996 (63). Plus récemment, les analyses issues de l'essai Pithagore6 montrent en France une prise en charge de l'HPP sévère évaluée comme non conforme par rapport aux recommandations d'experts sur l'HPP dans 66% des cas (64). Dans cette étude, les recommandations le moins souvent appliquées étaient : l'examen sous valves de la filière génitale, l'administration de sulprostone dans les 30 minutes suivant le diagnostic d'HPP par atonie utérine et la transfusion en concentrés globulaires en cas de concentration d'hémoglobine plasmatique basse.

Des auteurs nord américains ont également cherché à évaluer l'évitabilité de l'aggravation dans les cas d'HPP sévères et très sévères à partir d'une cohorte rétrospective de cas survenus dans un réseau périnatal pendant un an et qui étaient revus par un panel d'experts (65). Dans cette cohorte, sur les 63 cas d'HPP sévères, 54% étaient considérés comme potentiellement évitables.

Il semble donc que, dans le contexte du décès maternel par HPP comme dans celui de l'HPP non mortelle, il existe une marge d'amélioration importante dans la prise en charge de ces femmes. Dans ce but, il est indispensable d'identifier dans un premier temps les sous-groupes dans lesquels les soins sont non optimaux.

A.1.3.2. Déterminants de l'adéquation des soins dans l'hémorragie du postpartum

Les facteurs associés à l'adéquation des soins dans le contexte de l'HPP ont été recherchés également à partir d'une analyse secondaire des données de l'essai français Pithagore6 (64). Les résultats montrent que, après prise en compte des caractéristiques individuelles, les soins non ou sous optimaux sont significativement plus fréquents dans les maternités de moins de 2000 accouchements par an, ou lorsque l'obstétricien n'est pas présent sur place 24 heures sur 24. Cette analyse montre également que les pratiques varient en fonction des caractéristiques maternelles, ce qui ne devrait pas être le cas dès lors qu'une HPP est diagnostiquée. L'adéquation des soins était meilleure chez les femmes qui présentaient un facteur de risque d'HPP préexistant et identifié, ce qui peut témoigner d'une attention renforcée dans ce contexte, mais aussi d'un manque de standardisation des pratiques face à un saignement anormal.

Une autre analyse réalisée à partir des mêmes données s'est intéressée particulièrement au traitement par sulprostone dans l'atonie utérine après accouchement voie basse (66). Elle montre que cette thérapeutique est sous-utilisée dans l'HPP, avec une administration dans seulement 53% des HPP sévères. Dans cette étude, les recommandations concernant l'administration de sulprostone au cours de l'HPP était également moins bien appliquées dans les maternités de petite taille et non universitaires, et lorsque la présence des obstétriciens et anesthésistes n'est pas assurée de manière permanente (66).

Ces résultats suggèrent que l'adéquation des soins soit liée à des facteurs organisationnels. Cependant, il n'a pas été déterminé si cette association est expliquée par le contenu des soins réalisés ou par l'organisation des soins en elle-même.

A.1.3.3. Recommandations pour la Pratique Clinique

Concernant la prévention et la prise en charge de l'HPP, Il existe des recommandations internationales (67, 68) et nationales (28, 69, 70), qui ont été publiées et largement diffusées (71). Les recommandations françaises, parues en décembre 2004, sont le fruit d'un travail collaboratif entre le Collège National des Obstétriciens Gynécologues Français (CNGOF) et la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) (70). Chacune des étapes de la prévention et de prise en charge de l'HPP y est abordée. Les principales composantes de cette prise en charge sont représentées dans les schémas 1 et 2, page 45.

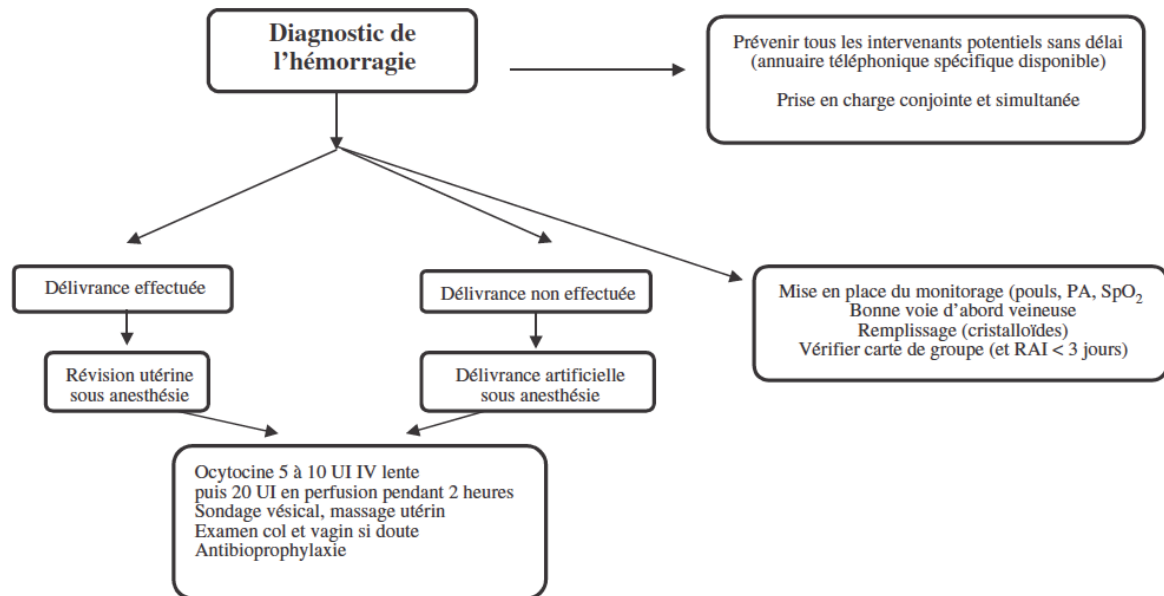
La prévention de l'HPP par la prise en charge active de la 3^{ème} phase du travail (délivrance), qui consiste à administrer par voie intraveineuse de l'ocytocine juste après la naissance de l'enfant, repose sur des preuves scientifiques de niveau élevé (72, 73, 74). Cette recommandation est consensuelle dans le monde entier (68, 70, 71). En France, une amélioration et une homogénéisation des pratiques de prévention de l'HPP a été observée au cours du temps. En effet, d'après les données de l'Enquête Nationale Périnatale de 2010, l'administration préventive d'ocytociques pour la délivrance dirigée concerne maintenant plus de 80% des accouchements (75, 76), alors qu'elle était réalisée dans 70% des accouchements témoins dans l'essai Pithagore6 en 2006 (77).

La prise en charge initiale de l'HPP avérée par administration d'ocytocine est également clairement définie et fait l'objet de recommandations similaires à travers les pays (cf. schéma 1, page 45) (71).

A l'inverse, la prise en charge de seconde ligne est moins bien codifiée, très certainement du fait de l'absence de preuves scientifiques formelles pour étayer cette prise en charge de l'HPP qui s'aggrave. Les différents traitements de seconde ligne sont multiples (cf. schéma 2, page 45) : administration de sulprostone lorsque l'hémorragie persiste au-delà de 15 à 30 minutes, tamponnement intra-utérin (type ballon de Bakri), puis embolisation artérielle, ligatures vasculaires, sutures utérines et hystérectomie d'hémostase. Des traitements médicaux peuvent être associés : médicaments anti-fibrinolytiques (acide tranexamique), transfusion en produits sanguins labiles, fibrinogène concentré, facteur VII activé recombinant. L'efficacité de ces thérapeutiques est difficile à évaluer par des essais randomisés contrôlés, car le contexte d'urgence thérapeutique de l'HPP non contrôlée complique la randomisation individuelle dans les études prospectives, et la nature interventionnelle des procédures de seconde ligne (embolisation, traitements chirurgicaux d'hémostase) interdit tout caractère aveugle. Des études observationnelles ont donc toute leur place dans ce domaine, mais sont pour l'instant limitées à des séries de cas (78, 79) et à deux études descriptives en population (80, 81). Par ailleurs, les procédures de seconde ligne dépendent aussi beaucoup des moyens disponibles dans les différentes structures, ainsi que des habitudes locales. C'est pourquoi les recommandations sur le traitement de l'HPP qui s'aggrave sont très difficiles à codifier et varient d'un pays à l'autre (71), voire d'une structure à l'autre. En France, elles reposent actuellement uniquement sur des accords d'experts, ce qui peut également favoriser des écarts quant à leur application en pratique clinique quotidienne (schéma 2, page 45) (70).

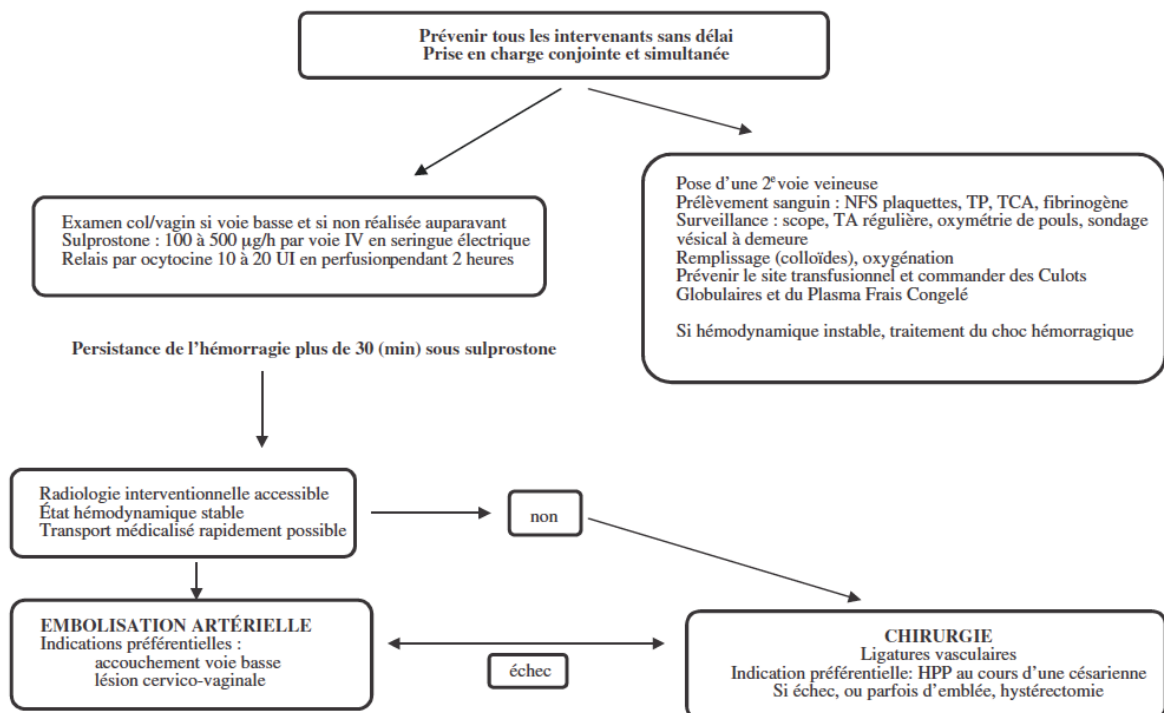
Même si elles diffèrent par certains aspects, toutes les recommandations disponibles s'accordent à souligner l'importance tout au long de la prise en charge de l'HPP de la pluridisciplinarité et de la collaboration entre tous les intervenants, obstétriciens, sages-femmes, biologistes et anesthésistes-réanimateurs. Tous les soignants doivent agir simultanément et en concertation. Cependant, il nous est apparu essentiel d'étudier séparément les soins d'anesthésie-réanimation dans l'HPP, principalement du fait de leur rôle de surveillance et de maintien des grandes fonctions vitales. Les fonctions spécifiques des anesthésistes-réanimateurs dans la prise en charge de l'HPP sont décrites plus loin dans le chapitre B2 de ce manuscrit.

Schéma 1 : Prise en charge initiale de l'HPP (RPC CNGOF-SFAR 2004) (70)



Si l'hémorragie persiste plus de 15 à 30 minutes malgré cette prise en charge initiale, se reporter à la figure 2

Schéma 2 : Prise en charge de l'HPP qui s'aggrave (RPC CNGOF-SFAR 2004) (70)



A.1.4. Facteurs de risque d'hémorragie du postpartum

Face à l'importance de l'HPP dans la mortalité et la morbidité maternelle rappelée par l'OMS au milieu des années 2000, de nombreux travaux sur les facteurs de risque de l'HPP ont été publiés dès 2004, et surtout à partir de 2007 (13, 26, 35, 37, 41, 42). Auparavant, les travaux anciens de Combs dominaient le sujet (82, 83). Parmi les facteurs de risque de l'HPP, on distingue ceux liés aux caractéristiques maternelles préexistantes à la grossesse et ceux liés aux caractéristiques de la grossesse, du travail et de l'accouchement (Tableau 3).

Les facteurs de risque d'HPP les plus classiquement rapportés sont des facteurs de risque d'atonie utérine, cause dominante de l'HPP. Il s'agit de la grande multiparité (26), la surdistension utérine dans les contextes de grossesse multiple, de poly-hydramnios ou de macrosomie fœtale (26, 42), l'induction et l'augmentation du travail par utilisation d'ocytociques (77), les anomalies d'insertion placentaire, la chorioamniotite, et enfin un travail rapide ou, à l'inverse, prolongé (26, 42, 77). Tous ces facteurs de risque d'HPP par atonie utérine ont été décrits dans plusieurs études conduites dans des contextes et à des populations différents (26, 41, 42, 77, 84), ce qui est en faveur d'une implication causale de ces facteurs dans l'HPP.

L'existence d'antécédents d'HPP est un des facteurs de risque les plus fortement associés d'HPP, mais peu prévalent. Ford *et al.* rapportent ainsi un risque d'HPP multiplié par trois en cas d'antécédent d'HPP (risque relatif 3,3 ; IC 95 % 3,1-3,5) (34).

L'association entre voie d'accouchement et HPP a été spécifiquement étudiée dans une étude norvégienne réalisée à partir du registre national des naissances (85). Dans cette étude, l'HPP était définie par une perte sanguine supérieure à 1500 mL, quelle que soit la voie d'accouchement. Les auteurs ont montré que la césarienne avant travail était associée à un risque augmenté d'HPP sévère par rapport à l'accouchement par voie basse spontanée (OR 2,33, IC 95% 1,08-2,56). La césarienne réalisée en urgence en cours de travail augmentait encore ce risque de 55% par rapport à la césarienne avant travail (85). Le risque maximal était atteint en cas de césarienne en cours de travail après déclenchement. L'extraction instrumentale a été moins souvent étudiée que la césarienne, mais ce mode d'accouchement est également associé à une augmentation du risque d'HPP par rapport à la voie basse spontanée (42, 85). Ainsi le risque d'HPP diffère-t-il selon la voie d'accouchement. Cette différence est prise en compte dans les études les plus récentes qui dissocient l'analyse des facteurs de risque d'HPP en fonction de la voie d'accouchement.

De manière intéressante, certains facteurs de risque d'HPP souvent décrits ne sont pas constamment retrouvés d'une étude à l'autre. Par exemple, dans les études plus récentes et réalisées dans des pays à niveau de ressources élevé, la grande multiparité n'est plus relevée du fait de sa rareté, et c'est la primiparité qui est maintenant identifiée comme un facteur de risque d'HPP. Dans les études disposant de cette donnée, l'obésité maternelle est un facteur de risque d'HPP décrit en Amérique du Nord (11, 86, 87), mais pas en Europe, notamment pas en France (13). Concernant l'âge maternel avancé, son association avec l'HPP varie également d'une étude à l'autre. Par ailleurs, une polémique existe autour de cette dernière association. En effet, dans les études retrouvant une association significative entre HPP et âge maternel avancé, il est impossible de savoir si celle-ci est due à un lien direct entre les deux, ou si elle est simplement due à l'absence de prise en compte d'autres facteurs de risque eux-mêmes liés à l'âge, traduisant ici les limites de la technique d'ajustement. Cependant, l'âge maternel avancé reste un facteur de risque habituel d'hystérectomie d'hémostase dans ce contexte (81).

Récemment de nouveaux facteurs de risque d'HPP liés à la prise en charge des femmes enceintes, et non plus surtout à la prise en charge de l'accouchement, ont été évoqués. Par exemple, une association significative entre HPP et un traitement chronique par antidépresseurs a été retrouvée (88). Ce phénomène pourrait être expliqué par l'augmentation au cours du temps de la prévalence de ce type de traitement chez les femmes enceintes qui rendrait ces facteurs de risque maintenant mesurables. Cependant un biais de confusion résiduel ne peut être totalement éliminé dans ce type d'étude, et ces résultats doivent par conséquent être interprétés avec prudence.

Tableau 3 : Facteurs de risque d'hémorragie du postpartum dans les études en population les plus récentes

Tableau 3A : méthodologie des études les plus récentes sur les facteurs de risque d'HPP

Etudes	Al-Zirqi (26)	Sosa (42)	Bateman (35)	Kramer (37)
Design	Registre national des naissances	Essai prospectif	Base de données hospitalières (NIS)	Base de données hospitalières (NIS)
Période d'inclusion	1999-2004	2003-2004	2004	1999-2008
Zone géographique	Norvège	Argentine et Uruguay	Etats-Unis d'Amérique	Etats-Unis d'Amérique
Population de l'étude	Tous les accouchements (n=307415)	Accouchements voie basse (n=11323)	Tous les accouchements (n=876641)	Tous les accouchements (n=8 571 209)
Définition de l'HPP	Pertes sanguines >1500mL ou transfusion	Pertes sanguines ≥500mL	Pertes sanguines ≥1000mL	HPP par atonie utérine + transfusion
Variables d'ajustement incluses dans le modèle	Age maternel, parité, ethnie, tabac, antécédents médicaux, antécédent de césarienne, grossesse multiple, anémie, HELLP syndrome, déclenchement, travail prolongé, macrosomie, voie d'accouchement	Grossesse multiple, déclenchement, augmentation du travail, extraction instrumentale, épisiotomie, déchirure, suture périnéale, prise en charge active de la 3 ^{ème} partie du travail, macrosomie, rétention placentaire	Age maternel, grossesse multiple, pathologies hypertensives de la grossesse, polyhydramnios, chorioamniotite, voie d'accouchement, rétention placentaire, hémorragie antepartum	Age maternel, parité, antécédent de césarienne, grossesse multiple, pathologie hypertensive, diabète, fibrome, polyhydramnios, chorioamniotite, placenta prævia, présentation non céphalique, déclenchement, macrosomie, voie d'accouchement, déchirure, rupture utérine

Tableau 3B : Facteurs de risque d'HPP dans les études en population les plus récentes

Etudes	Al-Zirqi (26)	Sosa (42)	Bateman (35)	Kramer (37)	
Facteurs de risque d’HPP					
OR ajustés (IC 95%) en analyse multivariée					
Caractéristiques maternelles préexistantes à la grossesse					
Age maternel					
15-19 ans	0,8 (0,6-1,1)	1,3 (1,1-1,5)	1,2 (0,9-1,8)	1,8 (1,5-2,2)	1,2 (1,2-1,3)
20-34	1*	1	1	1	1
35-39	1,1 (1,0-1,2)	0,72 (0,6-0,9)	0,9 (0,5-1,4)	1,2 (1,0-1,4)	1,5 (1,5-1,6)
≥40 ans	1,4 (1,1-1,7)			1,7 (1,3-2,2)	
Primipare	1,1 (1,0-1,2)	1,3 (1,1-1,7)	1,2 (0,8-2)	NE	1,3 (1,2-1,4)
Grande multiparité	1,2 (0,8-1,9)	NE	NE	NE	1,4 (1,2-1,7)
Antécédent de césarienne	1,5 (1,0-1,3)	NE	NE	NE	1,3 (1,2-1,3)
Caractéristiques de la grossesse					
Grossesse multiple	2,3 (2,0-2,7)	4,7 (2,4- 9,1)	4,3 (1,5-12,9)	2,8 (2,2-3,6)	2,8 (2,6-3,0)
Polyhydramnios	NE	NE	NE	1,9 (1,2-3,1)	1,3 (1,2-1,5)
chorioamniotite	NE	NE	NE	2,5 (1,9-3,3)	2,9 (2,5-3,4)
Pathologies hypertensives liées à la grossesse	1,9 (1,2-2,8)	NE	NE	2,5 (2,1-2,8)	3,1 (2,9-3,3)
Caractéristiques du travail et de l’accouchement					
Déclenchement	1,9 (1,2-2,8)	1,3 (1,0-1,5)	2,0 (1,3-3,1)	NE	1,1 (1,0-1,1)
Travail prolongé	1,1 (1,0-1,3)	NE	NE	NE	NE
Episiotomie	NE	1,7 (1,2-2,5)	1,4 (0,9-2,3)	NE	NE
Accouchement voie basse instrumentale [£]	1,9 (1,4-2,4)	1,4 (1,1-2,5)	1,2 (0,5-2,9)	NE	1,5 (1,4-1,6)
Césarienne en dehors du travail [£]	2,3 (2,1-2,6)	NE	NE	1,3 (1,1-1,5)	1,4 (1,3-1,5)
Césarienne en cours de travail [£]	3,6 (3,3-4,0)	NE	NE	1,7 (1,5-2,0)	
Macrosomie	1,9 (1,7-2,3)	2,4 (1,9-2,9)	3,5 (2,3-5,4)	NE	1,4 (1,3-1,5)

*classe d'âge de référence : 25-29 ans

£ : classe de référence pour la voie d'accouchement : accouchement voie basse spontanée

OR : Odd Ratio

NIS : Nationwide Inpatient Sample

NE : non étudié

A.1.5. Facteurs d'aggravation de l'hémorragie du postpartum

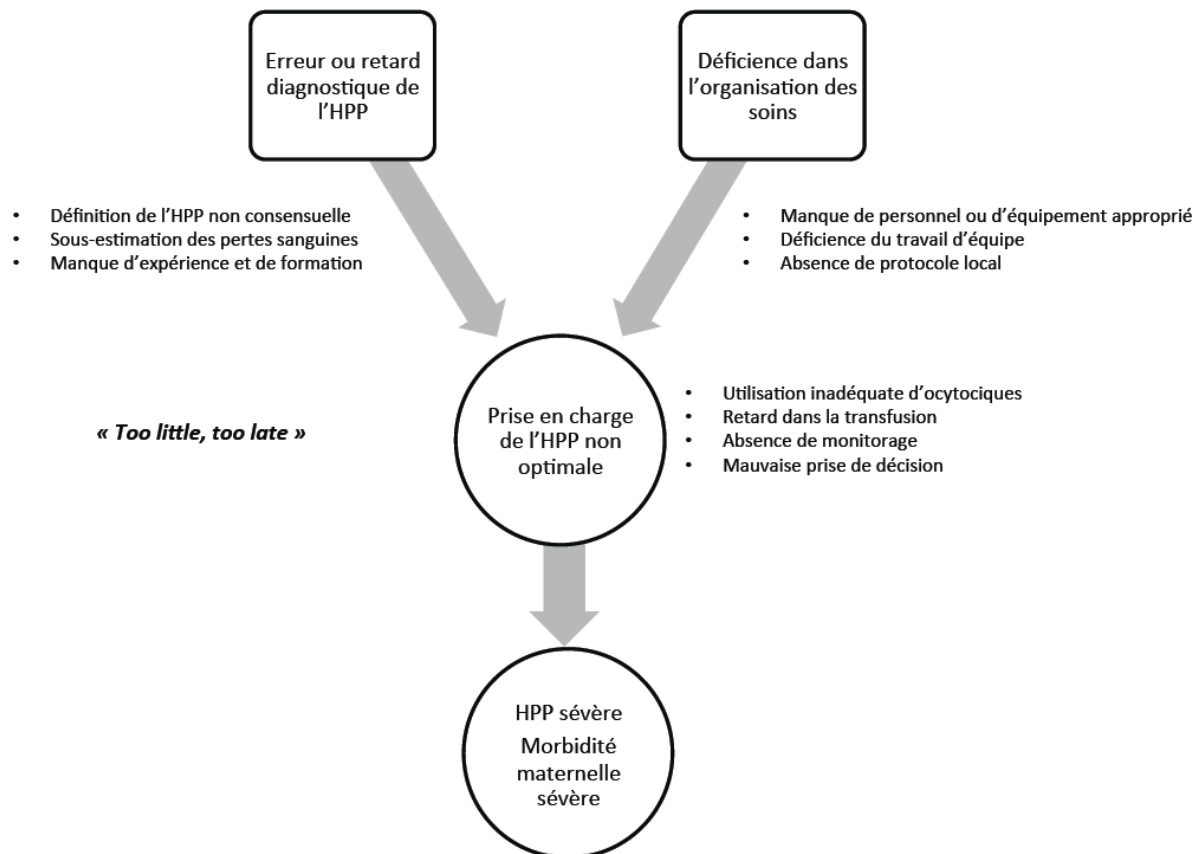
L'identification de facteurs impliqués dans le passage de l'HPP non sévère à l'HPP sévère apparaît comme primordiale, car elle permettrait de pouvoir les corriger et ainsi d'éviter les complications sévères, voire le décès maternel secondaire à l'HPP (9, 89). Comme pour les facteurs de risque d'HPP, des caractéristiques maternelles, de la grossesse, du travail et de l'accouchement seraient impliquées dans l'aggravation de l'HPP, telles que la primiparité, l'antécédent d'HPP, l'antécédent de césarienne, le déclenchement, un travail prolongé et l'épisiotomie (8). Mais à celles-ci s'ajoutent des facteurs liés à la prise en charge de l'HPP. Des schémas théoriques des mécanismes à l'origine de cette aggravation ont déjà été proposés (schéma 3, page 51).

Cependant, jusqu'à présent peu de travaux ont réellement exploré les facteurs de risque d'aggravation de l'HPP, et dans ces travaux, les facteurs de risque d'aggravation liés à la prise en charge de l'HPP étaient rarement étudiés (8, 9). Il faut toutefois citer les travaux de Geller, qui est un des premiers auteurs à avoir évoqué un continuum entre morbidité et mortalité maternelle de manière générale puis dans l'HPP, et également l'intérêt d'identifier des facteurs évitables au sein de ce continuum (9, 90). Dès 2004, dans une étude cas-contrôle, Geller et al. ont montré que la qualité du diagnostic clinique et des facteurs liés à la prise en charge (soins incomplets ou inappropriés) étaient significativement associés à l'évolution d'un état maternel morbide vers un état plus sévère (*near-miss morbidity* et décès), et ceci après contrôle des caractéristiques socio-démographiques, notamment dans le contexte de l'HPP (9).

A partir d'une analyse secondaire des données de l'essai Pithagore6, Driessen et al. ont montré qu'après prise en compte des caractéristiques individuelles, un retard dans la prise en charge initiale de l'HPP, en particulier concernant l'administration d'un traitement curatif par ocytocine, la réalisation d'une révision utérine, ou l'appel au renfort tant au sein de l'équipe obstétricale que de celle d'anesthésie, sont des facteurs de risque d'aggravation de l'HPP par atonie utérine après accouchement par voie basse, de même que le fait d'accoucher au sein d'une structure non universitaire (8). Dans cette étude, les composantes de la prise en charge analysées étaient limitées à celles de la prise en charge initiale. Les composantes de la prise en charge de seconde ligne, et notamment celles de la prise en charge d'anesthésie-réanimation, n'ont pas encore été abordées dans l'étude des facteurs de risque d'aggravation de l'HPP.

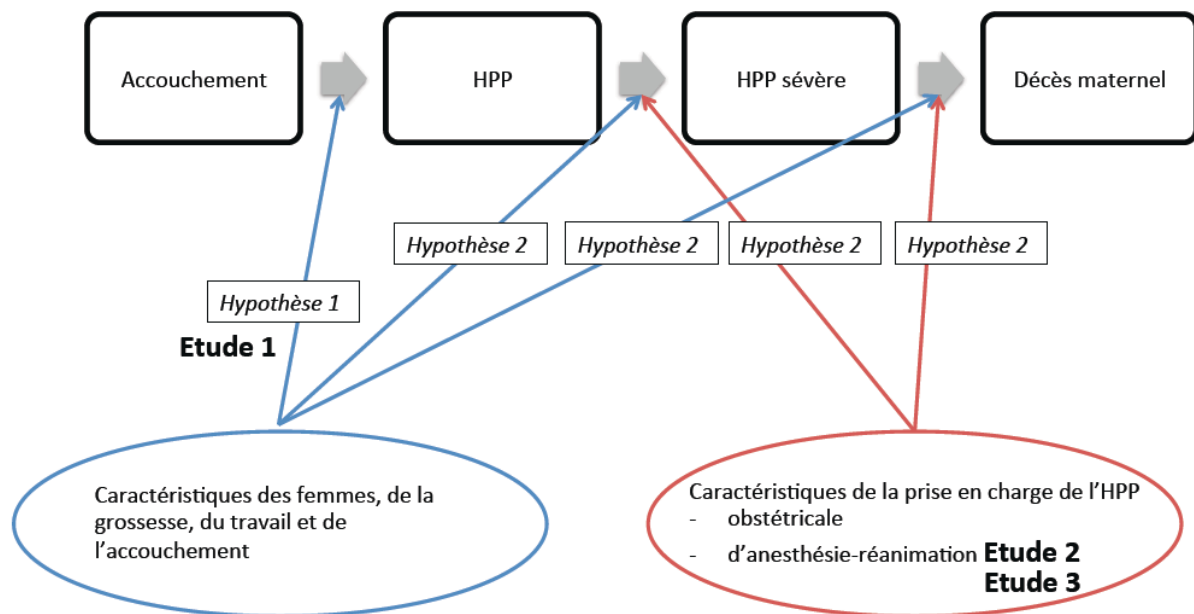
Schéma 3: Implications potentielles de la prise en charge de l'HPP dans sa sévérité

D'après Rath et al. (21) et Upadhyay et al. (91)



Il faut rappeler que la France se démarque des autres pays à niveau de ressources élevé par la place prépondérante de l'HPP dans les décès maternels. Comme cela a été exposé en introduction, le taux élevé de décès maternels par HPP en France pourrait être expliqué par une plus forte incidence de l'HPP du fait de la prévalence accrue des facteurs de risque dans la population obstétricale française. Il peut également résulter d'une aggravation plus fréquente de l'HPP, secondaire à une distribution particulière des caractéristiques maternelles, de la grossesse, du travail et de l'accouchement chez les parturientes françaises, mais aussi du fait d'une inadéquation de la prise en charge de l'HPP dans notre pays (cf. schéma 4, page 52).

Schéma 4 : hypothèses proposées concernant les facteurs participant à l'évolution d'un accouchement vers une HPP sévère



A.2. Etude 1 : Comparaison des profils épidémiologiques de l'hémorragie du postpartum entre la France et le Canada

Afin de mieux comprendre la situation particulière de la France en termes de mortalité et de morbidité maternelle par HPP, **le premier objectif de cette thèse** a consisté à comparer sur la période 2004-2006 l'incidence de l'HPP, ainsi que les facteurs de risque, les causes et la prise en charge de l'HPP entre la France et le Canada, pays à même niveau de développement et aux systèmes de santé comparables.

Ces résultats ont fait l'objet d'un article publié dans la revue Plos One en juin 2013 et qui est présenté ici à la suite d'une synthèse des principaux éléments de méthodes et de discussion (92). Ce travail a été le fruit d'une collaboration entre l'équipe Santé maternelle de l'unité Inserm U953, Recherche en santé périnatale et santé des femmes et des enfants et le département d'Epidémiologie, biostatistiques et santé au travail de l'université McGill, Montréal (Qc), Canada, où j'ai eu l'opportunité de travailler dans le cadre d'une année de mobilité à l'étranger.

En résumé, la population d'étude française était issue de la population d'accouchements de l'essai Pithagore⁶. Cette population était constituée de tous les accouchements compliqués d'HPP (n=6660), ainsi que d'un échantillon aléatoire d'accouchements sans PPH survenus au sein des mêmes maternités (n=2414 sur 146 781 accouchements au total). La population d'étude canadienne provenait de la base nationale de données hospitalières sur les séjours des patients (*Discharge Abstract Database (DAD)*), fournie par l'Institut canadien d'information sur la santé (*Canadian Institute for Health Information (CIHI)*). Elle était constituée de tous les accouchements survenus au cours de la même période dans sept provinces canadiennes (n=205 842 accouchements).

Dans la population française, les cas d'HPP étaient diagnostiqués par l'équipe clinique en charge de la patiente devant des pertes sanguines anormales, c'est à dire $\geq 500\text{mL}$ après un accouchement par voie basse et $\geq 1000\text{mL}$ après une césarienne, seuils identiques à ceux proposés par la Société Canadienne de Gynécologie et d'Obstétrique (69).

Dans la base de données canadienne, l'HPP était définie par la présence d'un au moins des codes suivants de la CIM-10 : O72.0 (HPP par rétention placentaire), O72.1 (HPP par atonie utérine), O72.3 (HPP secondaire à un trouble de la coagulation), O90.2 (hémorragie

secondaire à une plaie obstétricale), R58 (hémorragie, non classée ailleurs), T81.0 (hémorragie compliquant une procédure). Afin de certifier l'origine obstétricale de l'hémorragie, les cas identifiés à partir des 3 derniers codes étaient inclus uniquement si un autre code indiquant une cause et/ou une procédure associées à une HPP était également présent.

L'incidence, les facteurs de risques, les causes et la prise en charge de l'HPP ont été décrits et comparés en analyse stratifiée par voie d'accouchement (accouchement par voie basse et césarienne).

Les premiers résultats de ce travail montrent que l'incidence de l'HPP en France n'est pas supérieure à celle du Canada, que ce soit globalement (4,5% (IC95% 4,4-4,7) des accouchements en France et 4,8% (IC95% 4,7-4,9) des accouchements au Canada), ou en fonction de la voie d'accouchement (voie basse ou césarienne).

Deux études en population récentes et réalisées à partir de données issues de bases de données de séjours hospitaliers aux Etats-Unis d'Amérique (35) et en Irlande (38) rapportent des incidences de l'HPP plus basses que celles que nous retrouvons en France et au Canada.

L'utilisation dans ces études d'une définition de l'HPP construite à partir de codes CIM-10 d'HPP non sélectionnés peut expliquer cette différence. Inversement, la méta-analyse de Calvert et al. retrouve une incidence de l'HPP à 10,8% des accouchements globalement, avec de larges variations en fonction de la zone géographique et en fonctions du design des études incluses (25). Ces variations en fonction de la méthodologie des études montrent, comme nous l'avons souligné dans la première partie de ce manuscrit, que des données sur l'HPP provenant de deux sources de natures différentes ne peuvent être comparées que si certaines précautions sont prises. En particulier, il est nécessaire que les définitions de l'HPP utilisées et l'identification des cas soient rendues les plus comparables possibles entre les deux sources, ainsi que nous avons cherché à le faire dans ce travail.

En effet, dans notre étude, les données provenaient d'une base de données hospitalière et d'un essai en cluster. Cependant plusieurs éléments permettent d'écarter l'hypothèse que les résultats observés soient expliqués par les natures différentes des deux bases de données.

- Tout d'abord, dans les deux populations, le diagnostic d'HPP était fait par les cliniciens en charge de la patiente et les seuils de pertes sanguines utilisés pour définir une HPP étaient identiques. De plus, le nombre des codes utilisés dans la base de données canadienne pour diagnostiquer une HPP a été élargi au-delà des codes d'HPP usuels (O72), afin de correspondre au mieux avec les cas d'HPP rapportés dans

Pithagore6. Ainsi la définition et l'identification des cas d'HPP étaient-elles harmonisées dans ce travail entre les deux populations.

- Par ailleurs, dans Pithagore6, la randomisation concernait les maternités et non pas les femmes, l'intervention testée était réalisée au niveau des soignants et non pas des soignées, et toutes les femmes étaient incluses. Tous ces aspects confèrent aux données de Pithagore6 des caractéristiques proches des données observationnelles et atténuent ainsi les différences qui pourraient exister dans le processus d'identification des HPP entre les deux populations.
- Il a également déjà été démontré que la plupart des indicateurs de santé périnatale rapportées dans la base de données canadienne étaient très fiables, notamment le diagnostic d'HPP, avec une sensibilité et une spécificité supérieures à 90% en comparaison aux dossiers médicaux (93).
- Du fait du caractère prospectif de l'essai Pithagore6, on pourrait supposer que les cas d'HPP français aient été mieux repérés que les cas canadiens, colligés rétrospectivement, ce qui aboutirait à une sous-estimation de l'incidence de l'HPP dans la base canadienne. Or, nos résultats montrent que l'incidence de l'HPP au Canada n'est pas inférieure à l'incidence de l'HPP en France. Donc ce biais introduit par des différences de design entre les deux sources de données, s'il existe, ne modifie pas notre conclusion.
- Enfin, l'aspect contemporain des données et l'origine en population des deux sources augmentent la validité de la comparaison réalisée.

Dans notre analyse, les caractéristiques des femmes et de l'accouchement qui diffèrent le plus entre les deux pays sont l'épisiotomie en cas d'accouchement voie basse, deux fois plus fréquente en France qu'au Canada, et les proportions de césariennes et de nouveau-nés macrosomes, 1,5 fois plus fréquentes au Canada qu'en France. Les facteurs de risque d'HPP sont globalement similaires entre les deux pays, sauf, dans le contexte d'accouchement voie basse, où l'épisiotomie (OR ajusté à 1,39, IC 95% 1,23-1,57) et l'accouchement post terme (OR ajusté à 1,26, IC95% 1,07-1,47) sont significativement associés à l'HPP en France, mais pas au Canada.

La proportion inférieure d'épisiotomie au Canada pourrait être expliquée en partie par la proportion plus élevée de césarienne dans ce pays. Ainsi la population des femmes accouchant par voie basse au Canada serait-elle au départ déjà plus sélectionnée par rapport à la France. Il faut également préciser que la technique d'épisiotomie diffère entre les deux

pays, une incision médio-latérale étant préconisée en France, contre une incision médiane au Canada. La pratique de l'épisiotomie est particulièrement fréquente en France (94), ce qui a suscité la publication de recommandations nationales en 2005, afin d'en préciser les indications et de diminuer sa réalisation (95). En effet, l'usage non restrictif de l'épisiotomie est associé à une augmentation du risque d'HPP, d'hématomes et de traumatismes périnéaux sévères, et doit donc être limité (96). Dans notre étude, nous avons observé que la proportion d'HPP secondaires à une plaie de la filière génitale était plus importante en France qu'au Canada et que parmi celles-ci, 69% étaient associées à la réalisation d'une épisiotomie en France, contre 36% au Canada. Ces résultats sont donc en faveur d'un rôle important de l'épisiotomie dans l'HPP en France et montrent qu'un effort doit encore être réalisé dans ce pays pour réduire la pratique de ce geste.

La proportion plus élevée de la macrosomie au Canada peut être mise en relation avec la prévalence supérieure de l'obésité en Amérique du Nord par rapport à l'Europe (97).

L'association entre HPP et macrosomie pourrait être expliquée directement par le traumatisme secondaire aux dimensions du nouveau-né, mais aussi par l'augmentation des risques de déclenchement, d'accouchement instrumental, d'atonie utérine et de lésions périnéales associée à la macrosomie (98).

D'autres caractéristiques individuelles intéressantes à étudier dans le contexte de l'HPP, telles que l'existence d'antécédent(s) d'HPP, la durée du travail et en particulier des efforts expulsifs, ou encore l'augmentation du travail par administration d'ocytocine, sont peut-être différentes entre les deux populations. Mais elles n'ont pu être comparées entre les deux populations du fait de l'absence de données disponibles. C'est une des limites de ce travail. Ainsi les caractéristiques des femmes et de l'accouchement et les facteurs de risque d'HPP que nous avons pu étudiés sont globalement similaires entre la France et le Canada, à l'exception de l'épisiotomie et de la macrosomie. Ces résultats suggèrent que la stratégie de prévention de l'HPP doit aussi s'adapter aux caractéristiques de la population et aux pratiques courantes observées.

Par ailleurs, l'analyse comparative de la prévalence des interventions de deuxième ligne dans la prise en charge de l'HPP suggère une incidence supérieure de l'HPP sévère en France par rapport au Canada.

En effet, ces interventions sont réalisées significativement plus fréquemment en France. Il s'agit notamment des procédures radiologiques et chirurgicales conservatrices visant à contrôler le saignement (4 et 1,5 fois plus fréquentes en France en cas d'HPP, respectivement

après accouchement voie basse et après césarienne), de l'administration d'agents pro-hémostatiques (3 et 9 fois plus fréquente en France, respectivement après voie basse et après césarienne) et de l'hospitalisation en réanimation (2,5 fois plus fréquente en France qu'au Canada quelle que soit la voie d'accouchement).

Même si ces traitements dépendent en partie des pratiques et des ressources humaines disponibles localement, elles sont classiquement considérées comme des marqueurs de sévérité de l'HPP dans la littérature (80, 99, 100). La fréquence plus élevée de ces procédures invasives en France, alors que les incidences de l'HPP sont semblables entre la France et le Canada, suggère des échecs plus fréquents de la prise en charge de première ligne en France. En effet, les indications de ces traitements invasifs en dehors de l'HPP qui s'aggrave sont anecdotiques.

De plus, en France, plus de la moitié des hystérectomies d'hémostase sont réalisées après une embolisation ou une autre procédure chirurgicale d'hémostase (hystérectomies indirectes), contre moins de 20% des cas au Canada. La réalisation moins fréquente en France qu'au Canada d'hystérectomie d'hémostase directe, non précédée d'une tentative de traitement conservateur, peut traduire certes le désir de conserver la fertilité de la patiente, mais également la préférence pour une stratégie de prise en charge en plusieurs étapes. Cette stratégie peut cependant aussi entraîner un délai dans la prise en charge plus radicale de l'HPP, potentiellement péjoratif quant à la sévérité de l'HPP et au pronostic de la patiente.

Ainsi, les résultats de cette étude suggèrent que le ratio de mortalité par HPP, plus élevé en France que dans d'autres pays comparables, ne soit pas expliqué par une incidence supérieure de la survenue de l'HPP, mais plutôt par une aggravation plus fréquente et donc une incidence supérieure de l'HPP sévère. L'adéquation des pratiques dans la prise en charge de l'HPP pourrait être impliquée dans cette aggravation et doit donc être étudiée.

Dans la première partie de ce manuscrit, il a déjà été rappelé que certaines pratiques, principalement au sein de la prise en charge initiale de l'HPP, n'étaient pas optimales par rapport aux recommandations et étaient associées à une aggravation de l'HPP. Cependant, toutes les études jusqu'à présent se sont principalement intéressées aux pratiques obstétricales. Les pratiques d'anesthésie-réanimation, tout aussi importantes dans ce contexte, n'ont que très peu été abordées et uniquement à travers leur aspect organisationnel, pas du tout à travers leur contenu. La seconde partie de cette thèse s'attache donc à décrire et évaluer l'adéquation des pratiques d'anesthésie-réanimation dans le contexte de l'HPP.

Postpartum Haemorrhage in Canada and France: A Population-Based Comparison

Marie-Pierre Bonnet^{1,2,3*}, Olga Basso^{3,4}, Marie-Hélène Bouvier-Colle¹, Corinne Dupont⁵, René-Charles Rudigoz⁵, Rebecca Fuhrer³, Catherine Deneux-Tharaux¹

1 INSERM, U953, Epidemiological Research Unit on Perinatal Health and Women's and Children's Health, Université Pierre et Marie Curie Paris 6, Paris, France, **2** Anaesthesia and Critical Care Department, Hôpital Cochin, Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France, **3** Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University, Montreal, Quebec, Canada, **4** Department of Obstetrics and Gynaecology, McGill University Health Centre, Royal Victoria Hospital, Montreal, Quebec, Canada, **5** Aurore Perinatal Network, Hôpital de la Croix Rousse, Hospices Civiles de Lyon, EA 4129 Université Lyon 1, Lyon, France

Abstract

Objective: Maternal mortality ratio due to postpartum haemorrhage (PPH) is higher in France than in Canada. We explored this difference by comparing PPH features between these two countries.

Methods: Using data between 2004 and 2006, we compared the incidence, risk factors, causes and use of second-line treatments, of PPH between France (N = 6,660 PPH) and Canada (N = 9,838 PPH). We assessed factors associated with PPH through multivariate logistic models.

Results: PPH incidence, overall (4.8% (95% CI 4.7–4.9) in Canada and 4.5% (95% CI 4.4–4.7) in France), and after vaginal delivery (5.3% (95%CI 5.2–5.4) in Canada and 4.8 (95%CI 4.7–4.9) in France), were significantly higher in Canada than in France, but not after caesarean delivery. Women delivering without PPH were similar between the two populations, except for macrosomia (11% in Canada, 7% in France, $p < 0.001$), caesarean delivery (27% in Canada, 18% in France, $p < 0.001$), and episiotomy (17% in Canada, 34% in France, $p < 0.001$). After vaginal delivery, factors strongly associated with PPH were multiple pregnancy, operative delivery and macrosomia in both populations, and episiotomy only in France (Odds Ratio 1.39 (95% CI 1.23–1.57)). The use of second-line treatments for PPH management was significantly more frequent in France than in Canada after both vaginal and caesarean delivery.

Conclusion: PPH incidence was not higher in France than in Canada and there was no substantial difference in PPH risk factors between the 2 countries. Greater use of second-line treatments in PPH management in France suggests a more frequent failure of first-line treatments and a higher rate of severe PPH, which may be involved in the higher maternal mortality ratio due to PPH.

Citation: Bonnet M-P, Basso O, Bouvier-Colle M-H, Dupont C, Rudigoz R-C, et al. (2013) Postpartum Haemorrhage in Canada and France: A Population-Based Comparison. PLoS ONE 8(6): e66882. doi:10.1371/journal.pone.0066882

Editor: Martin Gerbert Frasch, Université de Montréal, Canada

Received: November 27, 2012; **Accepted:** May 12, 2013; **Published:** June 24, 2013

Copyright: © 2013 Bonnet et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: The Pithagore6 project was funded by the French Ministry of Health under its Clinical Research program (contract n°27–35). This study was supported by doctoral grants from the AXA Research Funds, the French Society of Anesthesiology (SFAR) and the Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: marie-pierre.bonnet@inserm.fr

Introduction

Postpartum haemorrhage (PPH) remains a major cause of maternal death worldwide [1–3], but the maternal mortality ratio due to PPH –defined as the number of maternal deaths due to PPH divided by the total number of live births– differs between countries. In France, this ratio is higher than in other developed countries with comparable national surveillance systems of maternal mortality. In 2004–2006, PPH accounted for 1.40 maternal deaths per 100,000 live births in France [3], compared with 0.66 per 100,000 live births in the United Kingdom [4] and 0.25 per 100,000 live births in Canada (1999–2004) [5]. As death due to PPH is considered largely preventable [3], it is important to understand the reasons for the higher maternal mortality ratio in France. The higher mortality ratio may be explained by a higher

PPH incidence, perhaps due to a high prevalence of PPH risk factors in the French population, or by a higher proportion of severe PPH in France, which could result from individual characteristics and/or from inadequacies in PPH first-line treatments [6]. International comparisons are useful to explore these alternatives [7]. Canada and France have a similar level of resources, and available databases make direct comparisons of PPH features between these two countries possible.

The aim of this study was to formally compare PPH incidence, risk factors, causes, and use of second-line treatments in Canada and France, through secondary analysis of data collected in two contemporaneous databases.

Methods

Ethic Statement

The Pithagore6 study was approved by the Sud Est III institutional review board and the French Data Protection Authority. The current study was approved by the institutional review board of the Faculty of Medicine of McGill University (IRB Study Number A02-M25-11B). Requirement for informed consent was waived by the ethics committee.

Data Sources and Study Populations

Data for Canada were obtained from the Discharge Abstract Database (DAD) of the Canadian Institute for Health Information (CIHI), a national database recording all discharges from acute care institutions, and including approximately 98% of all deliveries in each province and territory (except for Quebec) [8]. All medical diagnoses were abstracted from the medical charts by clinicians and were coded, for the period of interest, using the International Classification of Diseases (ICD-10); procedures were coded using the Canadian Classification of Interventions (CCI), supplemented by information routinely collected in the DAD (see Table S1). All hospital deliveries from November 15, 2005 to November 14, 2006 ($n = 266,813$ deliveries) were identified by a diagnostic code between O10 and O99.8 (with a fifth digit of 01 or 02 indicating delivery) or by a code starting with Z37. We excluded all data from Newfoundland, Prince Edward Island, Nova Scotia, New Brunswick, and British Columbia, as information on parity was unavailable in these provinces ($n = 60,842$ deliveries). Cases with no mode of delivery specified were also excluded ($n = 129$). Thus, the Canadian study population included 205,842 deliveries.

The French study population was obtained from the Pithagore6 study [9], a population-based cluster-randomized trial that evaluated a multifaceted educational intervention for reducing the rate of severe PPH in 106 maternity units in 3 regions, comprising 20% of nationwide deliveries. Six perinatal networks were involved in the Pithagore6 trial: the Perinat Centre network around Tours (23 units), the Port-Royal St Vincent de Paul network in Paris (22 units), and the 4 networks of the Rhône-Alpes region: the Aurore network around Lyon (33 units), the Savoie network around Chambéry (14 units), the Grenoble network (5 units), and the St-Etienne network (9 units). Data were collected from September 2004 through August 2005 in the Aurore network, and from December 2005 through November 2006 in the other five. All cases of PPH and a 1-to-60 random sample of deliveries without PPH were included. As there was no significant difference between the intervention and reference groups of units with respect to incidence of severe PPH and rates of first- and second-line procedures of PPH management [9], we treated all deliveries included in the Pithagore6 trial as a single population. For each included delivery, a standardized form was used to extract data from medical charts. Mode of delivery was collected for all deliveries recorded in the participating units during the study period.

Delayed and secondary PPH were not included in our study, which focused on primary PPH. In the Canadian database, deliveries with PPH were identified based on the presence of one or more of the following ICD-10 codes: O72.0 (third stage haemorrhage including retained, trapped, or adherent placenta), O72.1 (other immediate postpartum haemorrhage, including haemorrhage following delivery of placenta and atonic postpartum haemorrhage), O72.3 (PPH caused by postpartum coagulation defects), O90.2 (haemorrhage from obstetric wound), R58 (haemorrhage, not classified elsewhere), and T81.0 (haemorrhage complicating a procedure). In order to ensure that the haemor-

rhage was of obstetric origin, cases identified through the latter three codes were included only if other codes indicating a cause and/or a procedure related to PPH were associated (see codes for PPH causes and interventions in Table S1).

The estimated blood loss used to define PPH was not directly mentioned in the Canadian database; however, the PPH definition proposed by the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada is a postpartum blood loss of ≥ 500 mL after a vaginal delivery and of ≥ 1000 mL after a caesarean delivery [10]. In the French database, the diagnosis of PPH was recorded according to the same definitions of blood loss quantity and based on a clinical assessment of excessive blood loss by the medical staff.

Thus, the Canadian study population consisted of all deliveries for the included provinces (Yukon, Northwest Territories, Nunavut, Alberta, Saskatchewan, Manitoba and Ontario) ($n = 205,842$), while the French study population consisted of all deliveries with PPH ($n = 6,660$), and a random sample of deliveries without PPH in the same maternity units (2,414 out of 146,781 deliveries) during the same time period.

Studied Variables

We examined the characteristics of women, pregnancy, labour, and delivery that had previously been identified as PPH risk factors [11–13]: maternal age (<20 years, 20–24, 25–34, and ≥ 35), parity and previous caesarean delivery combined (primiparous, multiparous without previous caesarean delivery, and multiparous with at least one previous caesarean delivery). Multiple pregnancy, labour induction, regional anaesthesia, operative vaginal delivery, and episiotomy were examined as dichotomous variables. Mode of delivery was examined in 3 categories (spontaneous vaginal delivery, instrumental vaginal delivery, and caesarean delivery), as were gestational age at delivery (<37 completed weeks, 37–41 weeks, >41 weeks), and new-born weight ($\leq 2,500$ g, 2,501–3,999 g, $\geq 4,000$ g).

In order to take into account both the pathophysiology of PPH, and the restrictions due to the use of diagnosis codes in the Canadian database (see Table S1), causes of PPH were grouped as follows: uterine rupture or inversion, placenta praevia, coagulopathy, placenta abruptio, trauma (genital tract trauma and surgical trauma), retained placenta, and uterine atony or unidentified cause. Unidentified cause of PPH and uterine atony were classified in the same category. There was no code for PPH from unidentified cause in the Canadian database, but we assumed that the code used for PPH due to uterine atony should have been used in this context, as uterine atony is the most frequent cause of PPH and it is a diagnosis of elimination. Therefore, PPH with unidentified cause are mostly related to undiagnosed uterine atony. In case of PPH due to multiple causes, only one cause was recorded for each case, in the order reported above.

We described second-line treatments in PPH management, including radiologic or surgical procedures needed to control haemorrhage when first-line treatments have failed - arterial embolization, conservative surgical interventions (pelvic vessel ligation and uterine compression suture), and hysterectomy, transfusion of red blood cells (RBC), fresh frozen plasma (FFP) and platelets, administration of pro-haemostatic agents (fibrinogen concentrates, recombinant activated factor VII, other synthetic coagulation factors, tranexamic acid, anti-thrombin III, aprotinin) and hospitalisation in intensive care unit (ICU), all examined as binary variables (see codes in Table S1).

Statistical Analysis

We estimated PPH cumulative incidence (with 95% confidence intervals, 95%CI) in the two populations and compared them (χ^2

test). Cumulative incidence was calculated as the number of PPH cases divided by the total number of deliveries during the examined time period, overall and according to the mode of delivery (vaginal or caesarean).

Among deliveries without PPH, we first described, separately for the French and Canadian populations, the characteristics of the women, pregnancy, labour and delivery, and compared their frequency between the two countries. We then estimated the unadjusted odds ratios (OR) associated with these characteristics for each country, stratifying by vaginal and caesarean delivery. All explanatory variables were included in an unconditional multivariate logistic regression model for each country. Cases with one or more missing values among potential predictors of PPH were not included in the univariate and multivariate analyses ($n = 3,506$ deliveries, 1.7% of deliveries in the Canadian population, and $n = 49$ deliveries, 0.54% of deliveries in the French population). However, instances with missing data on birth weight in the Canadian population ($n = 16,269$ deliveries, 7.90% of total) were included in a separate “missing data” category.

Using the method described by Bruzzi et al. [14], the attributable risk fraction (AR) due to a given predictor was estimated in each population of vaginal deliveries for every factor with an adjusted OR (aOR) significantly different from 1, according to the formula: $AR = (P(aOR-1))/(P(aOR-1) + 1)$, where P is the prevalence of the exposure to the studied predictor in the population of deliveries without PPH, thus assuming that these deliveries would have the same characteristics than deliveries in the general population.

We compared, separately for vaginal and caesarean deliveries, PPH causes between the two countries, as well as the frequency of use of PPH second-line treatments, measured as the number of procedures divided by the total number of vaginal or caesarean deliveries (χ^2 test). Statistical analyses were performed using STATA Version 11.0 (StataCorp LP, College Station, TX).

Results

The incidence of PPH was significantly higher in Canada than in France, both overall and among vaginal deliveries, but not among caesarean deliveries (Table 1). Among deliveries without PPH, the distributions of all the examined characteristics of parturients, labour, and delivery were significantly different between the two countries, except for multiple pregnancy and induced labour (Table 2). The largest differences in the studied characteristics concerned the proportion of episiotomy among vaginal deliveries, twice as high in France than in Canada, and the

proportions of caesarean delivery and of new-borns with a birth weight $\geq 4,000$ g, higher in Canada than in France.

After vaginal delivery, multiple pregnancy and new-born weight $\geq 4,000$ g had the highest adjusted OR for PPH in both populations (Table 3). Other risk factors of PPH after vaginal delivery common to both the French and Canadian populations were: young maternal age, primiparity, previous caesarean delivery, induced labour and operative delivery. Absence of regional anaesthesia for delivery was associated with PPH after vaginal delivery only in Canada, whereas episiotomy and delivery after 41 weeks of amenorrhea were associated with PPH only in the French population.

Among potentially modifiable factors, episiotomy had an attributable risk for PPH after vaginal delivery of 11.6% in France, while it was not a risk factor in Canada. Macrosomia, induced labour and operative vaginal delivery had slightly higher attributable risk fractions for PPH after vaginal delivery in Canada than in France (respectively 7.7%, 6.9% and 8.2% in Canada, compared with 5.1%, 4.2% and 5.3% in France) (see Table S2).

Among caesarean deliveries, multiple pregnancy and preterm delivery were PPH risk factors in both countries, whereas new-born weight $\geq 4,000$ g was a risk factor of PPH only in the Canadian population (see Table S3).

Uterine atony (grouped with unidentified cause), was the most frequent cause of PPH after vaginal and caesarean delivery in both populations, but more so in the Canadian one (Tables 4 and S4). In both populations, placental retention and trauma were the second most frequent causes of PPH after vaginal delivery, whereas it was trauma and placenta praevia after caesarean delivery. Among PPH due to trauma after vaginal delivery, 69.0% ($n = 696$) were related to episiotomy in France, as compared with 35.8% ($n = 316$) in Canada ($p < 0.0001$).

Overall, the use of radiologic or surgical procedures for controlling the bleeding in second-line PPH management was significantly higher in France than in Canada, both after vaginal and caesarean delivery (Tables 5 and S5). Although the rate of hysterectomy did not significantly differ between the two countries, 53% of hysterectomies were performed after an embolization or a conservative surgical procedure in the French population, as opposed to 17% in the Canadian one. FFP transfusion, administration of pro-haemostatic agents, and hospitalization in ICU were also significantly more frequent in France than in Canada.

Table 1. PPH cumulative incidence in the French and Canadian populations overall and according to the mode of delivery.

	Canada			France			p ¹
	PPH	All deliveries	PPH incidence	PPH	All deliveries	PPH incidence	
	n (%)	N (% of all deliveries)	(%) ² (95% CI)	n (%)	N (% of all deliveries)	(%) ² (95% CI)	
All deliveries	9,838 (100)	205,842 (100)	4.8 (4.7–4.9)	6,660 (100)	146,781 (100)	4.5 (4.4–4.7)	0.001
Vaginal deliveries	7,997 (80.84)	150,636 (73.13)	5.3 (5.2–5.4)	5,627 (84.49)	117,606 (80.12)	4.8 (4.7–4.9)	0.00001
Caesarean deliveries	1,841 (18.61)	55,206 (26.80)	3.3 (3.2–3.5)	1,033 (15.51)	29,175 (19.88)	3.5 (3.3–3.8)	0.1168

¹Chi² between France and Canada.

²PPH per 100 deliveries.

PPH: Postpartum Haemorrhage; CI: Confidence Interval.

doi:10.1371/journal.pone.0066882.t001

Table 2. Characteristics of the French and Canadian populations in deliveries without PPH.

	Canada	France	p ^a
	n (%)	n (%)	
Total	196,004	2,413	
Age (years)			<0.001
<20	9,517 (4.9)	29 (1.2)	
20–24	31,948 (16.3)	299 (12.4)	
25–34	119,056 (60.7)	1,611 (66.9)	
≥35	35,483 (18.1)	471 (19.5)	
Parity			<0.001
Primiparous	86,547 (44.2)	1,011 (41.9)	
Multiparous without previous caesarean delivery	85,602 (43.7)	1,147 (47.5)	
Multiparous with previous caesarean delivery	23,855 (12.2)	255 (10.6)	
Multiple pregnancy	3,229 (1.7)	49 (2.1)	0.142
Induced labour	39,332 (20.1)	452 (18.7)	0.104
Regional anaesthesia for delivery	123,724 (63.3)	1,892 (78.5)	<0.001
Mode of delivery			<0.001
Spontaneous vaginal delivery	122,087 (62.3)	1,720 (71.3)	
Operative vaginal delivery	20,552 (10.5)	255 (10.6)	
Caesarean delivery	53,365 (27.2)	438 (18.2)	
Episiotomy	24,840 (17.4*)	662 (33.6*)	<0.001
Gestational age (wk)			0.038
<37	12,824 (6.6)	135 (5.6)	
37–41	158,663 (82.0)	1,977 (81.9)	
>41	21,952 (11.4)	301 (12.5)	
New-born weight (g)			<0.001 ^b
≤2,500	8,859 (4.5)	152 (6.3)	
2,501–3,999	149,877 (76.5)	2,095 (86.8)	
≥4,000	21,655 (11.1)	164 (6.8)	
Missing data	15,613 (8.0)	2 (0.08)	

^aP for comparison between France and Canada (Chi2).

^bP tested without the missing data.

doi:10.1371/journal.pone.0066882.t002

Discussion

In this study, we found that PPH incidence was significantly higher in Canada than in France overall and after vaginal delivery, even though these differences are not clinically relevant. PPH incidence was not significantly different between France and Canada after caesarean delivery. PPH risk factors were quite similar between France and Canada. However, episiotomy, performed twice as frequently in France as in Canada at the time of the study, was associated with PPH only in France, while macrosomia, twice as frequent in Canada as in France, was more strongly associated with PPH in Canada. Second-line treatments in PPH management were used significantly more frequently in France than in Canada.

International comparisons of PPH features can provide evidence on the role of specific risk factors and clues for prevention. Our comparison between France and Canada is based on data referring to the same time period. An other strength of the present study is its population-based design: all deliveries in 5 provinces and 3 territories in Canada were included, and the French population comprised all deliveries with PPH in a defined geographic area and a sample of control pregnancies, character-

istics of which did not differ from the national data [15], thus enhancing the validity of our findings.

In our study, as is common in international comparisons, data were extracted from sources of different nature between Canada and France - respectively a hospital abstract database and a prospective cohort. This difference between the two data sources may have biased our results. However, several considerations make this possibility unlikely. First, in both data sources, PPH diagnosis was a clinical diagnosis, performed by physicians in charge of the parturients. The PPH definition used was the same in both populations, which is also the one recommended internationally [16]. Moreover, in order to harmonize as much as possible the ascertainment of cases between the two countries, ICD10 codes used to extract PPH cases in the Canadian database were expanded to identify cases without the usual codes O72. Second, the prospective design of the French trial may have resulted in better ascertainment of PPH cases in France. But this seems unlikely, as we found a slightly higher incidence of PPH in Canada than in France. Furthermore, the Pithagore6 trial was a cluster-randomized trial. In this trial, the maternity units were randomized, not the parturients, and the intervention was

Table 3. Risk factors of PPH after vaginal delivery.

	Canada				France			
	PPH	No PPH	OR	aOR	PPH	No PPH	OR	aOR
	n (%)	n (%)	(95%CI) ^a	(95%CI) ^b	n (%)	n (%)	(95%CI) ^a	(95%CI) ^b
Total	7,997	142,639			5,627	1,975		
Age (years)								
<20	582 (7.3)	7,950 (5.6)	1.35 (1.24–1.48)	1.19 (1.08–1.30)	120 (2.1)	21 (1.1)	1.99 (1.24–3.18)	1.83 (1.14–2.94)
20–24	1,589 (19.9)	25,428 (17.8)	1.14 (1.08–1.21)	1.09 (1.03–1.16)	803 (14.3)	264 (13.4)	1.07 (0.92–1.25)	1.04 (0.89–1.22)
25–34	4,754 (59.5)	86,749 (60.8)	1	1	3,731 (66.4)	1,321 (66.9)	1	1
≥35	1,071 (13.4)	22,512 (15.8)	0.86 (0.80–0.92)	0.91 (0.84–0.97)	968 (17.2)	368 (18.6)	0.93 (0.81–1.06)	0.98 (0.85–1.12)
Parity								
Primiparous	4,185 (52.3)	61,195 (42.9)	1.50 (1.43–1.57)	1.45 (1.37–1.53)	2,912 (51.8)	823 (41.7)	1.59 (1.43–1.77)	1.32 (1.16–1.50)
Multiparous without previous caesarean delivery	3,573 (44.7)	77,016 (54.0)	1	1	2,367 (42.1)	1,070 (54.2)	1	1
Multiparous with previous caesarean delivery	239 (3.0)	4,428 (3.1)	1.14 (0.99–1.31)	1.16 (1.01–1.33)	348 (6.2)	82 (4.2)	1.91 (1.48–2.45)	1.75 (1.35–2.26)
Multiple pregnancy	194 (2.4)	1,189 (0.8)	3.10 (2.61–3.69)	3.34 (2.74–4.06)	133 (2.4)	25 (1.3)	1.87 (1.22–2.88)	2.33 (1.47–3.70)
Induced labour	2,218 (27.7)	31,161 (21.9)	1.38 (1.31–1.46)	1.34 (1.27–1.42)	1,354 (24.1)	378 (19.1)	1.35 (1.18–1.53)	1.23 (1.07–1.41)
Regional anaesthesia for delivery	4,014 (50.2)	74,089 (51.9)	0.97 (0.92–1.02)	0.79 (0.75–0.83)	4,467 (79.4)	1465 (74.2)	1.35 (1.20–1.52)	1.00 (0.88–1.14)
Episiotomy	1,607 (20.1)	24,840 (17.4)	1.21 (1.14–1.28)	0.93 (0.87–0.99)	2,651 (47.1)	662 (33.6)	1.76 (1.58–1.96)	1.39 (1.23–1.57)
Operative vaginal delivery	1,775 (22.2)	20,552 (14.4)	1.71 (1.62–1.81)	1.62 (1.52–1.72)	1,278 (22.7)	255 (16.6)	1.90 (1.64–2.20)	1.43 (1.22–1.68)
Gestational age (wk)								
<37	470 (6.0)	7,961 (5.6)	1.07 (0.97–1.19)	1.10 (0.99–1.24)	266 (4.7)	96 (4.9)	1.03 (0.81–1.31)	1.17 (0.86–1.58)
37–41	6,285 (79.6)	116,425 (82.5)	1	1	4,388 (78.0)	1,635 (82.78)	1	1
>41	1,141 (14.5)	16,745 (11.9)	1.28 (1.20–1.37)	1.04 (0.97–1.11)	973 (17.3)	244 (12.4)	1.49 (1.28–1.73)	1.26 (1.07–1.47)
New-born weight (g)								
≤2,500	260 (3.3)	5,399 (3.8)	0.89 (0.78–1.01)	0.79 (0.68–0.92)	235 (4.4)	100 (5.1)	0.87 (0.68–1.11)	0.73 (0.54–1.00)
2,501–3,999	5,820 (72.8)	112,184 (78.7)	1	1	4,784 (85.0)	1,757 (89.0)	1	1
≥4,000	1,287 (16.1)	14,831 (10.4)	1.68 (1.58–1.79)	1.74 (1.63–1.86)	600 (10.7)	117 (5.9)	1.88 (1.53–2.32)	1.90 (1.54–2.34)
Missing data	630 (7.9)	10,225 (7.2)	1.12 (1.03–1.23)	0.92 (0.83–1.02)				

^aSimple logistic regression.

^bMultivariable logistic regression including all listed variables.

doi:10.1371/journal.pone.0066882.t003

Table 4. Causes of PPH after vaginal delivery.

Causes of PPH	Canada		France		P ^a
	n	%	n	%	
Atony or unidentified	5,655	70.7	2,847	50.6	
Retained placenta	1,277	16.0	1,653	29.4	
Genital tract trauma	871	10.9	1,011	18.0	
Placenta abruptio	116	1.5	17	0.3	
Coagulopathy	44	0.6	18	0.3	
Placenta praevia	13	0.2	71	1.3	
Uterine rupture or inversion	21	0.3	10	0.2	
Total	7,997	100.0	5,627	100.0	<0.0001

Only one cause of PPH was recorded for each case.

^aP for comparison between France and Canada (Chi2).

doi:10.1371/journal.pone.0066882.t004

provided at the level of the care providers, not at the patient level. As a result, there was no individual patient monitoring and follow-up in the French trial, and data collection was close to routine practice evaluation, as in the Canadian database. Third, a validation study of perinatal data in the Canadian Discharge Abstract Database reported that most perinatal indicators showed a high degree of accuracy, in particular for PPH, with sensitivity and specificity above 90% and 95%, respectively, as compared to medical files [17]. For the above reasons, we do not think that differences in ascertainment of PPH between France and Canada in our study led to differential identification of cases that would have biased the results we found.

The incidence of PPH was similar in France and Canada, but higher than the estimates reported in recent studies carried out in other developed countries, such as the USA [18] and Ireland [19], where it was <3%. In those two studies conducted on national databases, ICD codes were used to identify cases, but with a narrower definition than in our study, which might explain the difference with our estimates. Conversely, the multi-country

incidence of PPH reported in a recent meta-analysis was higher than what we observed, with PPH occurring in 10.8% of deliveries, with wide variations by study and across geographical regions, higher incidences being reported from developing countries [20]. These discrepancies emphasize the importance of using PPH definitions as similar as possible when comparing PPH between countries with similar level of resources, as we attempted to do.

Distinction between emergency and elective caesarean deliveries was not possible in the Canadian data. However, these two modes of delivery differ in terms of risk of PPH, emergency caesarean delivery being associated with higher risk of haemorrhage [21,22]. Therefore, we consider that our analysis in caesarean delivery is less informative in this context. This is a limit of our study.

In the time period examined, the proportion of vaginal deliveries with episiotomy in France was almost double that of Canada, and episiotomy was a risk factor for PPH in France and not in Canada. This higher proportion of episiotomy in France may be partly related to the lower frequency of caesarean delivery. However, the difference in the proportion of episiotomy was so substantial that it cannot be entirely explained by variations in indications for caesarean section between these two countries. Furthermore, the high rate of episiotomy in France has already been highlighted [23], resulting in the publication of national guidelines in 2006 for limiting its use. Indeed, a recent review demonstrated that applying a policy of restrictive episiotomy has a number of benefits compared with routine episiotomy, including fewer instances of PPH and hematoma [24]. Moreover, this same study showed that the risk of severe perineal trauma was increased with routine use of episiotomy as compared with restrictive episiotomy. Our results, showing that the rate of trauma associated with episiotomy as a cause of PPH was significantly higher in France than in Canada, corroborate these findings. Therefore, a more restrictive use of episiotomy should be considered in France. Following the publication of the above guidelines, the rate of episiotomy has declined in France, but still remains higher than in Canada [15]. Efforts should be continued to decrease the use of episiotomy in France.

Table 5. Comparison of rates of transfusion, radiologic and surgical procedures and hospitalization in intensive care unit, for PPH management after vaginal delivery between France and Canada.

Procedures	Canada		France		p ^a
	N = 150,636		N = 117,606		
	n	/10000	n	/10000	
Red Blood Cells transfusion	471	31.3	381	32.4	0.606
Fresh Frozen Plasma transfusion	49	3.3	174	14.8	<0.001
Platelets transfusion	25	1.7	36	3.1	0.017
Pro-haemostatic agents	10	0.7	23	2.0	0.003
Radiologic or surgical haemostatic procedures ^b	60	4.0	159	15.5	<0.001
Arterial embolization	19	1.3	116	9.9	<0.001
Conservative surgical interventions	19	1.3	26	2.2	<0.001
Hysterectomy	35	2.3	38	3.2	0.157
Hospitalisation in ICU	84	5.6	149	13.7	<0.001

^aP for comparison between France and Canada (Chi2).

^bincluding embolization, conservative surgical interventions (pelvic vessel ligation, uterine compression suture) and hysterectomy.

VD: Vaginal Delivery.

ICU: Intensive Care Unit.

doi:10.1371/journal.pone.0066882.t005

Macrosomia was a risk factor for PPH after vaginal delivery in both populations, with a greater impact in the Canadian population, where the proportion of babies weighting $\geq 4,000$ g is significantly higher than in France. Macrosomia is an increasing problem in developed countries, particularly in North America [25,26]. Its association with maternal high body mass index and diabetes mellitus are now well demonstrated [27,28], and the higher rate of macrosomia in Canada is probably explained at least in part by the higher prevalence of obesity in North America [29]. The higher risk of PPH associated with macrosomia could be a direct consequence of the new-born's size or as a result of the increased risks of labour induction, operative vaginal delivery, uterine atony, and perineal tears [30].

We found that second-line treatments in PPH management were performed significantly more frequently in France than in Canada, after both vaginal and caesarean delivery. A recent English national cohort study also reported lower rates of second-line therapies for PPH in United Kingdom than the ones we saw in France [31]. This more frequent use of second-line treatments suggests a greater rate of severe PPH in France. The use of PPH second-line treatments as markers of severity has some limitations, as their performance also depends on clinical practices and resources. However, these procedures are classically considered as such in literature [7,31,32], as their use in non-severe PPH remains anecdotal. This greater use of PPH second-line treatments in France may result from a more frequent failure of PPH first-line treatments, which could lead to a higher mortality ratio. Indeed, it has already been demonstrated that inadequate first-line PPH management was involved in PPH severity [6]. There is also growing evidence that the use of oxytocin during labour is an independent risk factor of severe PPH [33,34]. However, we were unable to directly compare the use of oxytocin during labour and first-line PPH management between the two countries, as data on these practices were not available in the Canadian database. Consequently, we cannot further explore the hypothesis that variations in oxytocin use during labour and in first-line PPH management may play a role in differences in PPH severity and, as a consequence, in maternal mortality ratio due to PPH between the two countries. It is well known that promptness is essential in PPH management [6,35]. The more frequent use of conservative procedures for PPH management in France might induce a delay in hysterectomy, as illustrated by the higher proportion of hysterectomies preceded by conservative surgery and/or embolization in France. This delay in the use of the more radical procedure itself may have an impact on final maternal outcomes.

References

1. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF (2006) WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 367: 1066–1074.
2. Cristina Rossi A, Mullin P (2012) The etiology of maternal mortality in developed countries: a systematic review of literature. *Arch Gynecol Obstet* 285: 1499–1503.
3. Institut de Veille Sanitaire (2010) Report from the national committee of experts on maternal mortality (2001–2006). Saint Maurice: InVS. 99p.
4. Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (2007) Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer - 2003–2005. London: Center for Maternal and Child Enquiry (CMACE, former CEMACH). 267p.
5. Public Health Agency of Canada (2008) Canadian Perinatal Health Report, 2008 Edition. Ottawa: Minister of Public Works and Government Services Canada. 317p.
6. Driessen M, Bouvier-Colle MH, Dupont C, Khoshnood B, Rudigoz RC, et al. (2011) Postpartum hemorrhage resulting from uterine atony after vaginal delivery: factors associated with severity. *Obstet Gynecol* 117: 21–31.

Conclusions

In this study, PPH incidence was not higher in France than in Canada. Although PPH risk factors were similar between the two countries, there were some specific differences concerning episiotomy and macrosomia, showing that prevention strategies should be adapted to population characteristics and care practices. Greater use of second-line treatments in PPH management in France suggests a more frequent failure of first-line treatments and a higher rate of severe PPH that may result in a higher maternal mortality due to PPH in this country.

Supporting Information

Table S1 International Statistical classification of Diseases and related Health Problems, 10th Revision (ICD-10CA) and Canadian Classification of health Interventions (CCI) codes used for identifying diagnosis causes of PPH and procedures in the Canadian discharge Abstract database.
(DOCX)

Table S2 Attributable risk fractions for PPH after vaginal delivery.
(DOCX)

Table S3 PPH risk factors after caesarean delivery.
(DOCX)

Table S4 Causes of PPH after caesarean delivery.
(DOCX)

Table S5 Rates of transfusion, radiologic and surgical procedures and hospitalization in intensive care unit, for PPH management in the context of caesarean delivery.
(DOCX)

Acknowledgments

We thank the Canadian Institute for Health Information for giving us access to the Canadian Discharge Abstract Database. We wish to thank the staff from the Pithagore6 trial participating maternity units. We are grateful to the Pithagore6 group and to Dr. Robert Gagnon from the Department of Obstetrics and Gynaecology, McGill University Health Centre, Royal Victoria Hospital, for helping access to the Canadian database.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: MPB OB CDT MHBC RF. Performed the experiments: MPB CD RCR MHBC CDT. Analyzed the data: MPB OB CDT MHBC. Contributed reagents/materials/analysis tools: MPB OB CDT MHBC RF. Wrote the paper: MPB OB MHBC CD RCR RF CDT.

13. Sosa CG, Althabe F, Belizan JM, Buekens P (2009) Risk factors for postpartum hemorrhage in vaginal deliveries in a Latin-American population. *Obstet Gynecol* 113: 1313–1319.
14. Bruzzi P, Green SB, Byar DP, Brinton LA, Schairer C (1985) Estimating the population attributable risk for multiple risk factors using case-control data. *Am J Epidemiol* 122: 904–914.
15. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F (2012) Trends in perinatal health in France from 1995 to 2010. Results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 41: e1–e15.
16. World Health Organization (WHO) (2007) WHO recommendations for the prevention of post partum haemorrhage. Geneva: World Health Organization (WHO). 116p.
17. Joseph KS, Fahey J (2009) Validation of perinatal data in the Discharge Abstract Database of the Canadian Institute for Health Information. *Chronic Dis Can* 29: 96–100.
18. Bateman BT, Berman MF, Riley LE, Leffert LR (2010) The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. *Anesth Analg* 110: 1368–1373.
19. Lutomski JE, Byrne BM, Devane D, Greene RA (2012) Increasing trends in atonic postpartum haemorrhage in Ireland: an 11-year population-based cohort study. *BJOG* 119: 306–314.
20. Calvert C, Thomas SL, Ronsmans C, Wagner KS, Adler AJ, et al. (2012) Identifying regional variation in the prevalence of postpartum haemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 7: e41114.
21. Allen VM, O'Connell CM, Baskett TF (2006) Maternal morbidity associated with cesarean delivery without labor compared with induction of labor at term. *Obstet Gynecol* 108: 286–294.
22. Al-Zirqi I, Vangen S, Forsen L, Stray-Pedersen B (2009) Effects of onset of labor and mode of delivery on severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 201: 273 e271–279.
23. Blondel B, Supernant K, Du Mazaubrun C, Breart G (2006) Trends in perinatal health in metropolitan France between 1995 and 2003: results from the National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 35: 373–387.
24. Carroli G, Mignini L (2009) Episiotomy for vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev*: CD000081. DOI: 10.1002/14651858.
25. Kramer MS, Morin I, Yang H, Platt RW, Usher R, et al. (2002) Why are babies getting bigger? Temporal trends in fetal growth and its determinants. *J Pediatr* 141: 538–542.
26. Ananth CV, Wen SW (2002) Trends in fetal growth among singleton gestations in the United States and Canada, 1985 through 1998. *Semin Perinatol* 26: 260–267.
27. Jolly MC, Sebire NJ, Harris JP, Regan L, Robinson S (2003) Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350,311 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 111: 9–14.
28. Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM (2004) The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 191: 964–968.
29. World Health Organization (WHO): Global Database on Body Mass Index. An interactive surveillance tool for monitoring nutrition transition. who website. Available: <http://apps.who.int/bmi/index.jsp>. Accessed 2013 May 31.
30. Mocanu EV, Greene RA, Byrne BM, Turner MJ (2000) Obstetric and neonatal outcome of babies weighing more than 4.5 kg: an analysis by parity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 92: 229–233.
31. Kayem G, Kurinczuk JJ, Alfirevic Z, Spark P, Brocklehurst P, et al. (2011) Specific second-line therapies for postpartum haemorrhage: a national cohort study. *BJOG* 118: 856–864.
32. Lousquy R, Morel O, Soyer P, Malartic C, Gayat E, et al. (2011) Routine use of abdominopelvic ultrasonography in severe postpartum hemorrhage: retrospective evaluation in 125 patients. *Am J Obstet Gynecol* 204: 232 e231–236.
33. Belghiti J, Kayem G, Dupont C, Rudigoz RC, Bouvier-Colle MH, et al. (2011) Oxytocin during labour and risk of severe postpartum haemorrhage: a population-based, cohort-nested case-control study. *BMJ Open* 1: e000514.
34. Grotteut CA, Paglia MJ, Johnson LN, Thames B, James AH (2011) Oxytocin exposure during labor among women with postpartum hemorrhage secondary to uterine atony. *Am J Obstet Gynecol* 204: 56 e51–56.
35. Bonnet MP, Deneux-Tharaux C, Bouvier-Colle MH (2011) Critical care and transfusion management in maternal deaths from postpartum haemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 158: 183–188.

Postpartum haemorrhage in Canada and France: a population-based comparison : Supporting information

PLoS ONE 8(6): e66882. doi:10.1371/journal.pone.0066882

Supporting Table S1:

International Statistical classification of Diseases and related Health Problems, 10th Revision (ICD-10CA) and Canadian Classification of health Interventions (CCI) codes used for identifying diagnosis causes of PPH and procedures in the Canadian discharge Abstract database

Diagnosis/procedure code	ICD-10CA/CCI
Postpartum haemorrhage	O72.0, O72.1, O72.3, O90.2, R58, T81.
Patient, pregnancy, labour and delivery characteristics	
Maternal age	Specific DAD variable
Parity	Specific DAD variable
Previous caesarean delivery	O34.20, O66.41 O75.70
Multiple pregnancy	Z37.2, Z37.3, Z37.4, Z37.5, Z37.6, Z37.7, O30, O31, O32.5
Labour induction	5.AC.30, O61
Anaesthesia for delivery	Specific DAD variable
Non operative vaginal delivery	5.MD.50, 5.MD.51, 5.MD.52, 5.MD.56.AA, 5.MD.56.NL, 5.MD.56.NM, 5.MD.56. NP, 5.MD.56. NQ, 5.MD.56. NU, 5.MD.56. NV, 5.MD.56. GH, 5.MD.56. PA, 5.MD.56. PB, 5.MD.56. PD, 5.MD.56. PE, 5.MD.56. PG, 5.MD.56. PH
Operative vaginal delivery	
With forceps	5.MD.53, 5.MD.55, 5.MD.56NN, 5.MD.56NR, 5.MD.56NW, 5MD56PC, 5MD56PF, 5.MD.56PJ
With vacuum	5.MD.54, 5.MD.55 5MD50GH, 5.MD.53KS, 5MD53JE, 5MD53KL, 5MD53KN, 5MD53KJ, , 5MD53KS, 5.MD.54.KJ, 5.MD.54.KL, 5.MD.54.KN, 5.MD.54.NF, 5.MD.55.KN, 5.MD.55.KL, 5.MD.55.KJ, 5.MD.55.KR, 5.MD.56. GH, 5.MD.56. PA, 5.MD.56. PB, 5.MD.56. PD, 5.MD.56. PE, 5.MD.56. PG, 5.MD.56. PH, 5MD56PC, 5MD56PF, 5.MD.56PJ
Episiotomy	
Caesarean delivery	5.MD.60
Gestational age	Specific DAD variable
Preterm birth	O60.1
Postterm birth	O48
New-born weight	Specific DAD variable

Diagnosis/procedure code	ICD-10CA/CCI
PPH causes	
Retained placenta	O72.0
Atony or unidentified	O72.1
Coagulopathy	O72.3
Placenta abruptio	O45
Placenta praevia	O44
Trauma	O70.2, O70.3, O71.3, O71.4, O71.7, O90.2, Y60.0, T81.0, T81.2
Uterine rupture, uterine inversion	O71.01, O71.11, O71.2
Interventions	
Blood transfusion	Special CIHI variable
Pro-haemostatic agents	1.ZZ.35.LAC2, 1.ZZ.35.HAC2, 1.ZZ.35.YAC2
Embolisation or pelvic vessels ligation	1.RM.13, 1.KT.51
Suture of uterus	5.PC.91.LA
Hysterectomy	5MD60RC, 5MD60RD, 5MD60KE, 5MD60CB, 1.RM.89.LA, 1.RM.89.CA, 1.RM.91.LA, 1.RM.91.CA, 1.RM.87.LAGX
Hospitalisation in intensive care unit	Special CIHI variable
Maternal death	Special CIHI variable

Supporting Table S2: Attributable risk fractions for PPH after vaginal delivery

PPH Risk factors	Attributable risk fractions (%)	
	Canada	France
Maternal age<20	1.1	0.9
Maternal age between 20 and 24	1.6	/
Primiparity	16.2	11.8
Multiparity with previous caesarean delivery	0.5	3.1
Multiple pregnancy	1.8	1.7
Induced labour	6.9	4.2
Operative vaginal delivery	8.2	5.3
Episiotomy	/	11.6
Delivery after 41 weeks of gestation	/	3.1
New born weight of 4000g or more	7.7	5.1

Supporting Table S3: PPH risk factors after caesarean delivery

	Canada				France			
	PPH n (%)	No PPH n (%)	OR ^a (95%CI)	aOR ^b (95%CI)	PPH n (%)	No PPH n (%)	OR ^a (95%CI)	aOR ^b (95%CI)
Total	1,841	53,365			1,033	438		
Age (years)								
< 20	68 (3.7)	1,567 (2.9)	1.28 (0.99-1.64)	1.05 (0.81-1.36)	18 (1.7)	8 (1.8)	1.03 (0.44-2.39)	1.02 (0.43-2.44)
20-24	200 (10.8)	6,520 (12.2)	0.91 (0.78-1.06)	0.83 (0.71-0.97)	107 (10.4)	35 (8.0)	1.38 (0.92-2.08)	1.32 (0.87 -2.01)
25-34	1,113 (60.5)	32,307 (60.5)	1	1	632 (61.2)	290 (66.5)	1	1
≥35	460 (25.0)	12,971 (24.3)	1.01 (0.91-1.13)	1.01 (0.95-1.19)	275 (26.7)	103 (23.6)	1.21 (0.93-1.58)	1.26 (0.95-1.66)
Parity								
Primiparous	1,016 (55.2)	25,352 (47.5)	0.88 (0.78-1.00)	0.94 (0.83-1.07)	430 (41.6)	188 (42.9)	0.55 (0.41-0.75)	0.70 (0.50-0.99)
Multiparous without previous caesarean delivery	393 (21.4)	8,586 (16.1)	1	1	321 (31.1)	77 (17.6)	1	1
Multiparous with previous caesarean delivery	432 (23.5)	19,427 (36.4)	0.49 (0.42-0.56)	0.62 (0.53-0.72)	282 (27.3)	173 (39.5)	0.39 (0.28-0.53)	0.47 (0.33-0.67)
Multiple pregnancy	167 (9.1)	2,040 (3.8)	2.80 (2.33-3.36)	2.76 (2.11-3.59)	122 (11.8)	24(5.5)	2.30 (1.46-3.63)	1.68 (1.01-2.86)
Induced labour	420 (22.8)	8,171 (15.3)	1.67 (1.50-1.88)	1.43 (1.26-1.62)	182(17.6)	74 (16.9)	1.05 (0.78-1.41)	0.95 (0.68-1.33)
Regional anaesthesia for delivery	1,602 (87.2)	49,635 (93.3)	0.50 (0.43-0.58)	0.54 (0.47-0.63)	920 (89.1)	427 (97.5)	0.21 (0.11-0.41)	0.25 (0.13-0.47)
Gestational age (wk)								
<37	273 (15.3)	4,863 (9.3)	1.85 (1.62-2.11)	1.69 (1.42-2.01)	266 (4.7)	96 (4.9)	2.50 (1.72-3.63)	2.51 (1.50-4.21)
37-41	1,281 (71.6)	42,238 (80.8)	1	1	4,388 (78.0)	1,635 (82.78)	1	1
> 41	234 (13.1)	5,207 (10.0)	1.49(1.29-1.71)	1.01 (0.86-1.18)	973 (17.3)	244 (12.4)	1.11 (0.79-1.56)	1.06 (0.73-1.53)
New-born weight (g)								
≤2,500	140 (7.6)	3,460 (6.5)	1.42 (1.18-1.70)	0.82 (0.66-1.03)	170 (16.5)	52 (11.9)	1.51 (1.07-2.12)	0.56 (0.34-0.91)
2,501-3,999	1,080 (58.7)	37,693 (70.6)	1	1	746 (72.4)	338 (77.4)	1	1
≥4,000	375 (20.4)	6,824 (12.8)	1.92 (1.70-2.16)	1.83 (1.62-2.01)	114 (11.1)	47 (10.8)	1.10 (0.76-1.58)	1.16 (0.80-1.68)
Missing data	246 (13.4)	5,388 (10.1)	1.53 (1.31-1.79)	0.83 (0.67-1.03)				

^a: Simple logistic regression

^b: Multivariable logistic regression including all variables

Supporting Table S4: Causes of PPH after caesarean delivery

Causes of PPH	Canada		France		P ^a
	n	%	n	%	
Atony or unidentified	1,288	70.0	645	62.4	<0.0001
Retained placenta	68	3.7	16	1.6	
Trauma	243	13.2	167	16.2	
Placenta abruptio	75	4.1	53	5.1	
Coagulopathy	39	2.1	14	1.4	
Placenta praevia	111	6.0	127	12.3	
Uterine rupture or inversion	17	0.9	11	1.1	
Total	1,841	100.0	1,033	100.0	

Only one cause of PPH was recorded for each case.

^a: P for comparison between France and Canada (Chi2)

Supporting Table S5: Rates of transfusion, radiologic and surgical procedures and hospitalization in intensive care unit, for PPH management in the context of caesarean delivery

Procedures	Canada		France		P ^a
	(n=55,206 caesarean deliveries)		(n=29,175 caesarean deliveries)		
	n	/10000	n	/10000	
Red Blood Cells transfusion	351	63.6	267	91.5	<0.001
Fresh Frozen Plasma transfusion	81	14.7	122	41.8	<0.001
Platelets transfusion	47	8.5	27	9.3	0.729
Pro-haemostatic agents	3	0.5	13	4.5	<0.001
Radiologic or surgical haemostatic procedures ^b	185	33.5	137	47.0	0.003
Arterial embolization	13	2.4	67	23.0	<0.001
Conservative surgical interventions	102	18.5	60	20.6	0.510
Hysterectomy	87	15.8	34	11.7	0.134
Hospitalisation in ICU	110	19.9	149	51.1	<0.001

^a: P for comparison between France and Canada (Chi2)

^b: including embolization, conservative surgical interventions (pelvic vessel ligation, uterine compression suture) and hysterectomy

ICU: Intensive Care Unit

B. Etude des pratiques d'anesthésie-réanimation dans l'hémorragie du postpartum

Dans cette deuxième partie du manuscrit, le rôle de l'anesthésiste-réanimateur en obstétrique et en particulier dans le contexte de l'HPP est tout d'abord rappelé. Le second objectif de la thèse est ensuite traité à travers deux travaux présentés à la suite l'un de l'autre. Rappelons que ce second objectif était de décrire et évaluer l'adéquation de la prise en charge d'anesthésie-réanimation dans l'HPP, dans un premier temps chez les femmes décédées d'HPP, puis dans une population de femmes présentant une HPP à partir des écarts de soins mis en évidence dans l'étude des décès maternels.

B.1. Anesthésie-réanimation en obstétrique : historique et évolution

Afin de mieux situer la place de la prise en charge d'anesthésie-réanimation dans le contexte obstétrical et en particulier dans l'HPP, son histoire et son évolution dans le monde et en France sont ici retracées.

Initialement et pendant longtemps limitée à l'anesthésie des femmes juste avant un accouchement difficile ou en cas de césarienne, l'anesthésie obstétricale s'est développée progressivement dans la seconde partie du 20^{ème} siècle, notamment du fait de la médicalisation de plus en plus importante de l'accouchement, qui s'est accompagnée de l'essor majeur de l'analgésie péridurale pour la prise en charge de la douleur au cours du travail obstétrical.

Le 19 janvier 1847, James Young Simpson, obstétricien écossais d'Edimbourg, réalisait la première anesthésie obstétricale en administrant du diéther à une femme chez qui l'extraction fœtale s'annonçait difficile. Cet acte survenait seulement trois mois après la première démonstration historique des propriétés anesthésiques de l'éther par le docteur Morton, dentiste au *Massachusetts General Hospital* de Boston. L'obstétrique a donc été l'une des toutes premières disciplines à bénéficier des techniques anesthésiques. De même, la première transfusion au monde a été réalisée en 1825 par l'obstétricien physiologiste James Blundell, chez une femme qui présentait une HPP (101) (cf. illustration 1, page 71).

Cependant, parallèlement à l'émergence de l'anesthésie générale en salle de naissance, apparaissent des craintes quant à ses effets sur le fœtus et sur le déroulement du travail obstétrical, ce qui freina par la suite le développement de cette discipline. L'analgésie péridurale en obstétrique n'est apparue qu'au début du 20^{ème} siècle, les premiers travaux sur l'application de l'anesthésie loco-régionale périmédullaire ou périphérique en obstétrique étant publiés entre 1900 et 1930. Malgré ces publications, l'anesthésie générale avec des agents inhalés et des opiacés est restée pendant longtemps encore la technique d'anesthésie majoritairement utilisée en salle de travail, principalement du fait de manque de disponibilité du matériel nécessaire à l'anesthésie loco-régionale à cette époque, mais également devant la non-perception par les soignants des avantages de ces techniques sur l'anesthésie générale

dans ce contexte. La technique d'analgésie péridurale ne se développera qu'après la fin de la seconde guerre mondiale, grâce aux innovations technologiques et au développement des cathéters périduraux en plastique, petits et flexibles, remplaçant les aiguilles laissées en place (102). Les Anglo-Saxons seront précurseurs dans ce domaine.

En France, il faudra attendre presque dix ans et l'impulsion du Docteur Jeanne Seebacher, médecin anesthésiste à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris, pour qu'apparaisse et soit diffusée l'analgésie péridurale pour prise en charge de la douleur du travail obstétrical. Le recours à l'analgésie loco-régionale au cours du travail a ensuite augmenté rapidement en France, notamment au cours des deux dernières décennies. Cette augmentation du taux de réalisation d'analgésie péridurale pour le travail obstétrical s'est inscrite dans les années 90 dans un contexte de développement de la médicalisation de la grossesse et de l'accouchement en France. En effet, à cette époque est apparue une prise de conscience des risques encourus par la mère au moment de l'accouchement. Ainsi, même si l'analgésie péridurale obstétricale a émergé plus tardivement que dans d'autres pays développés, actuellement le taux d'accouchements avec analgésie péridurale en France est l'un des plus élevés au monde et atteint 78% des tentatives d'accouchements par voie basse en 2010 (76).

L'organisation des soins en France a été modulée par les politiques périnatales successives. Le premier plan de périnatalité, mis en place dès 1971-1976, avait pour but principal de réduire la mortalité périnatale. Il a permis le lancement d'une nouvelle politique de prévention de la prématurité et d'amélioration des conditions d'accouchement (103). Vingt ans plus tard, les objectifs du deuxième plan périnatal en 1994 étaient de réduire la mortalité maternelle et néonatale. Les recommandations mises en place visaient alors essentiellement à réorganiser les soins dans les maternités, afin d'améliorer la sécurité des femmes et des nouveaux-nés. Ces objectifs ont conduit à un développement important de la médicalisation des accouchements en France, avec une augmentation des interventions médicales obstétricales, telles que la césarienne ou le déclenchement du travail, et d'une augmentation de l'analgésie péridurale. En effet, la proportion d'accouchements avec péridurale passe de 3,9% en 1981, à 53,8% en 1995, et 77% en 2010 (76). L'aspect pluridisciplinaire de la prise en charge des femmes enceintes a été également mis en avant à travers ce plan de 1994. Le développement de l'anesthésie obstétricale, réalisée par des médecins compétents dans le domaine, s'inscrivait dans cette démarche de sécurité. En plus de satisfaire au désir des

femmes de ne plus accoucher dans la douleur, l'extension de l'anesthésie obstétricale fait alors partie intégrante de ce processus d'amélioration de la qualité des soins et de la sécurité des mères, la préoccupation sanitaire constituant un des enjeux majeurs de la pratique anesthésique (104).

Ainsi, dans le contexte du développement de la médicalisation de l'accouchement en France et par le biais de la dissémination importante de la technique d'analgésie péridurale en salle de travail, les anesthésistes-réanimateurs sont de plus en plus présents et impliqués dans la prise en charge des parturientes, contribuant à l'amélioration de la sécurité maternelle.

Progressivement le rôle de l'anesthésiste-réanimateur en obstétrique ne va donc plus se limiter à l'analgésie du travail obstétrical, il va être également de plus en plus impliqué dans la prise en charge des pathologies maternelles au cours de la grossesse et de l'accouchement, en particulier dans les complications aiguës maternelles. Cette implication est permise grâce au caractère transversal de la spécialité : en plus de leur connaissance dans le domaine de l'obstétrique nécessaire à leur pratique quotidienne, les anesthésistes en obstétrique, en particulier les anesthésistes français, ont l'expérience et des connaissances développées dans d'autres domaines médicaux, particulièrement utiles dans la prise en charge de la morbidité maternelle. Ils doivent notamment être obligatoirement formés en réanimation, où ils sont amenés à soigner des patients qui peuvent présenter des états de choc de toutes origines, des défaillances d'organes et souvent une mise en jeu du pronostic vital. Ainsi, en France, de part sa formation et son expérience, l'anesthésiste-réanimateur en obstétrique possède les compétences médicales nécessaires pour faire face à des situations critiques et urgentes en maternité, et tout particulièrement à une HPP.

B.2. Prise en charge d'anesthésie-réanimation dans l'hémorragie du postpartum

B.2.1. Composantes recommandées

La prise en charge d'anesthésie-réanimation dans l'HPP fait l'objet de deux chapitres au sein des Recommandations pour la Pratique Clinique françaises publiées en 2004: « Prise en charge initiale par l'anesthésiste en cas d'hémorragie du postpartum » (105) et « Prise en charge anesthésique en cas d'hémorragie du postpartum qui persiste ou qui s'aggrave malgré les mesures initiales » (106). Elle est également traitée de manière détaillée dans les recommandations anglaises (28). Dans les autres recommandations disponibles, elle n'est pas individualisée au sein de la prise en charge de l'HPP (23, 68, 69). Cependant, dans tous les textes de recommandations ainsi que dans les revues générales sur le sujet (33, 107-110), il est bien stipulé que l'anesthésiste-réanimateur doit être impliqué dès les premiers signes de saignements anormaux, quelle que soit leur abondance. En effet, la prise en charge d'anesthésie-réanimation de l'HPP a lieu parallèlement et simultanément à la prise en charge obstétricale.

Comme pour les différentes composantes de la prise en charge de seconde ligne de l'HPP, le niveau de preuve concernant cette prise en charge spécifique est très faible. Lorsque des études de niveau de preuves élevé ont pu être prises en compte, elles concernaient des situations hémorragiques autres que l'HPP, le plus souvent le patient traumatisé et parfois la chirurgie hémorragique. Les recommandations concernant la prise en charge d'anesthésie-réanimation de l'HPP sont donc classées en grade C ou en accord professionnel.

Parmi les composantes de la prise en charge d'anesthésie-réanimation recommandée de l'HPP, on peut distinguer :

1/ La surveillance clinique continue de la patiente, notamment par la mise en place d'un monitoring hémodynamique, afin de surveiller l'apparition de signes de mauvaise tolérance du saignement, tels qu'une tachycardie ou une hypotension artérielle

Dans un premier temps, il est proposé de maintenir un monitoring hémodynamique non invasif (électrocardioscope en continu, pression artérielle au brassard, saturation en oxygène en continu), puis invasif en cas d'aggravation (pression artérielle invasive mesurée

en continu, après la mise en place d'un cathéter artériel). Ce monitoring permet de vérifier la tolérance hémodynamique du saignement et, en cas d'inadéquation entre les pertes sanguines estimées et la tolérance hémodynamique, de suspecter un saignement non extériorisé.

Il est également recommandé de rechercher à intervalles réguliers l'apparition de signes d'aggravation clinique autres qu'hémodynamiques, tels que des troubles de la conscience ou une oligo-anurie.

2/ La surveillance paraclinique, par la réalisation régulière et répétée d'examens biologiques sanguins

Il est recommandé de mesurer la profondeur de l'anémie aiguë secondaire au saignement par la réalisation répétée de tests quantitatifs d'hémoglobine rapides de type HemoCue®, permettant une mesure immédiate du taux d'hémoglobine au lit du patient. Ces résultats sont confirmés par les mesures répétées à intervalles réguliers de la concentration d'hémoglobine plasmatique par la numération sanguine.

L'apparition et la sévérité d'une coagulopathie secondaire à l'HPP sont évaluées par des mesures répétées de la numération plaquettaire et de l'hémostase (TP, TCA, taux de fibrinogène plasmatique). Plusieurs travaux postérieurs aux recommandations françaises ont mis en évidence une corrélation entre le taux bas de fibrinogène plasmatique (<2g/L) et la gravité de l'HPP (111-113). Mais la surveillance spécifique de ce paramètre était déjà indiquée en 2004 dans les recommandations française et anglaise.

Les techniques de thrombo-élastographie pour évaluer la coagulation sont de plus en plus évoquées dans ce contexte (114-116). Cependant, ces méthodes sont encore insuffisamment validées pour que leur usage puisse être recommandé en routine, notamment les valeurs de référence chez la femme enceinte et les valeurs à viser comme cibles thérapeutiques ne sont pas encore clairement précisées. D'autre part, très peu de maternités disposent de cette technique encore actuellement. Enfin leur usage nécessite un personnel formé et entraîné.

L'anesthésiste-réanimateur a également la responsabilité au cours de la prise en charge de la patiente de prescrire d'autres examens complémentaires à la recherche de complications aiguës et de défaillances d'organes en cas d'hémorragie sévère.

3/ Le maintien hémodynamique par expansion volémique, voire par administration de catécholamines (noradrénaline, adrénaline) dans les cas d'HPP sévères

Dans les recommandations françaises, il est rappelé qu'une hémorragie de 10 à 20% du volume sanguin est compensée en quelques heures par un transfert d'eau entre le secteur

interstitiel et le secteur intra-vasculaire. Ce n'est qu'au-delà de 30% de diminution du volume sanguin, ou en cas d'installation brutale de l'hémorragie, que l'expansion volémique serait nécessaire. Cependant il est bien précisé également que ces affirmations non pas été vérifiées en situation obstétricale. Devant l'absence de données dans la littérature, les recommandations ne spécifient pas d'objectif thérapeutique pour l'expansion volémique réalisée. Il est simplement suggéré qu'une pression artérielle moyenne maintenue entre 60 et 80 mmHg peut limiter le saignement et les conséquences délétères d'un remplissage massif (117). Concernant la nature du soluté de remplissage utilisé, les différentes recommandations disponibles privilégient l'utilisation de cristalloïdes en première intention. En 2004, l'usage en deuxième intention des colloïdes était recommandé, en limitant la quantité d'hydroxy-éthyl-amidon à 33 mL/kg. L'utilisation de drogues vasopressives ne doit être envisagée qu'après optimisation du remplissage vasculaire, en cas de choc hémorragique incontrôlable et en cas de mauvaise tolérance hémodynamique de l'anesthésie.

Pour pouvoir réaliser un remplissage vasculaire adéquat, les anesthésistes-réanimateurs doivent également gérer la mise en place et l'efficacité de voies veineuses périphériques de bon calibre et décider si besoin de la pose d'un cathéter veineux central et d'un cathéter artériel, notamment en cas d'indication à un traitement par catécholamines.

4/ La prise en charge transfusionnelle, avec la correction de la perte sanguine et de l'hypovolémie, et le maintien de la perfusion tissulaire par transfusion de concentrés globulaires (CG), ainsi que la correction de la coagulopathie par transfusion de plasma frais congelé (PFC), de concentrés plaquettaires, et par administration de fibrinogène concentré et de substances prohémostatiques, telles que l'acide tranexamique et le facteur VII activé recombinant

Lors d'une table ronde sur les urgences transfusionnelles obstétricales organisée par l'Etablissement Français du Sang en 2000, trois niveaux d'urgence transfusionnelle ont été définis (118) :

1/ L'urgence vitale immédiate permettant d'obtenir sans délai des produits sanguins labiles ;

2/ L'urgence vitale permettant d'obtenir des produits sanguins en moins de 30 minutes, même en l'absence de recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) à jour ;

3/ la transfusion urgente, qui permet d'obtenir des CG isogroupes et au besoin compatibles.

Ces trois niveaux d'urgence transfusionnelle sont clairement rappelés dans les recommandations sur la prise en charge de l'HPP. Il est également bien stipulé que le niveau d'urgence transfusionnelle peut être modifié à tout moment en fonction de l'importance de l'hémorragie et qu'en cas de transfusion massive, une communication rapprochée avec le site transfusionnel est indispensable pour organiser un approvisionnement adéquat en produits sanguins.

Très peu de données sont disponibles dans la littérature pour guider la stratégie transfusionnelle dans l'HPP. Les recommandations d'experts dans le contexte de l'HPP se fondent majoritairement sur des résultats controversés observés dans d'autres contextes, en particulier en traumatologie, ainsi que sur les recommandations générales concernant la transfusion de produits sanguins labiles quel que soit le contexte (119, 120). Il est toutefois largement recommandé d'avoir la possibilité de transfuser sans attendre une femme en CG du groupe O négatif en cas d'HPP sévère et donc, notamment dans les petites structures sans banque du sang sur place, de disposer d'une réserve vitale en produits sanguins labiles. Il est également stipulé dans les recommandations françaises de 2004 que la transfusion en concentrés globulaires est indiquée pour maintenir une concentration d'hémoglobine entre 7 et 10 g/dL tant que l'hémorragie persiste (accord professionnel). Il est aussi clairement démontré que la transfusion est inutile en cas de concentration d'hémoglobine supérieure à 10 g/dL. Par ailleurs, il est spécifié que dans le contexte de l'hémorragie active, la concentration d'hémoglobine doit être interprétée en fonction de la quantité des pertes sanguines observées et de la présence de signes cliniques de mauvaise tolérance de l'hypovolémie. Enfin, la transfusion plaquettaire était recommandée à l'époque en cas de thrombopénie inférieure à 30 000/mm³ associée à une hémorragie active.

L'administration de PFC est préconisée en première intention pour traiter la coagulopathie associée à l'HPP sévère. L'objectif thérapeutique proposé en 2004 était de maintenir un TP>40%. Le concept du ratio PFC/CG n'existait pas encore à l'époque et n'est donc pas évoqué dans ces recommandations anciennes.

Concernant l'apport de fibrinogène concentré et celui d'acide tranexamique, ils sont simplement mentionnés comme controversés dans le contexte hémorragique, ce qui était effectivement la seule conclusion que l'on pouvait formuler en 2004.

Devant le faible niveau des preuves en faveur de l'utilisation du facteur VII activé recombinant et les risques thrombotiques associés, son usage en routine dans l'HPP n'est mentionné dans aucune recommandation. En France, depuis 2008, le facteur VII activé recombinant fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation, qui précise que cette

thérapeutique peut être administrée dans le contexte d'une HPP persistante malgré une prise en charge conforme aux recommandations de 2004, après une tentative de correction des troubles de l'hémostase, une embolisation et/ou ligature vasculaires et/ou une suture utérine, et éventuellement avant une hystérectomie (121).

La prévention et le traitement systématique de l'acidose et de l'hypothermie, facteurs aggravant de la coagulopathie, étaient déjà recommandés en 2004.

5/L'anesthésie et l'analgesie de la patiente, qui doivent être adaptées à la nature des gestes d'hémostase réalisés - chirurgicaux ou de radiologie interventionnelle (embolisation vasculaires) - à l'importance de l'hémorragie et à la tolérance hémodynamique de cette hémorragie

Les recommandations françaises et anglaises contre-indiquent l'anesthésie loco-régionale en cas d'instabilité hémodynamique et/ou de troubles de l'hémostase. L'anesthésie générale est recommandée en cas de saignement actif et d'instabilité hémodynamique et/ou de troubles de la conscience. L'induction de l'anesthésie générale selon une séquence rapide, technique de référence pour prévenir le syndrome d'inhalation, est également préconisée dans ce contexte. Enfin, il est bien précisé que les agents anesthésiques ayant le moins de retentissement hémodynamique doivent être préférés.

6/ Une communication et une collaboration rapprochées avec les obstétriciens, les sages-femmes, les intervenants au niveau des laboratoires d'examens biologiques, de la banque du sang et les radiologues.

Au sein de ces 6 composantes de la prise en charge d'anesthésie-réanimation de l'HPP, nous avons cherché à décrire les caractéristiques qui étaient mesurables et disponibles chez les femmes décédées d'HPP en France au cours des années 2000 à 2003 (objectif 2, partie 1). Le but était notamment de décrire le contenu de la prise en charge d'anesthésie-réanimation dans ce contexte et d'évaluer son adéquation avec les recommandations. Nous avons pu également analyser de manière détaillée la prise en charge transfusionnelle dans le contexte de l'HPP à partir des données de l'essai Pithagore6 (objectif 2, partie 2). Certains aspects de la prise en charge d'anesthésie-réanimation de l'HPP n'ont pu être décrits dans aucune des deux études que nous avons réalisées, du fait du manque de données disponibles. Il s'agissait notamment de la stratégie du remplissage vasculaire précédant le début de la transfusion et qui peut participer à la coagulopathie observée dans ce contexte, la

chronologie de la prise en charge transfusionnelle avec notamment les critères décisionnels d'initiation à la transfusion, les délais de prescription de produits transfusionnels et de distribution des produits et les critères d'extubation des femmes. La qualité de la communication et de la collaboration entre les différentes équipes qui prennent en charge une patiente présentant une HPP apparaît comme cruciale mais difficile à étudier. Tous ces aspects restent encore à explorer.

B.2.2. Association entre pratiques d'anesthésie-réanimation dans l'HPP et morbidité maternelle

D'un point de vue physiopathologique, comme les autres constituants de la prise en charge de l'HPP, chaque composante de cette prise en charge d'anesthésie-réanimation peut avoir théoriquement un retentissement sur le pronostic de la patiente. Par exemple, une défaillance hémodynamique prolongée qui conduit à un état de choc hémorragique peut entraîner des défaillances d'organes secondaires, le plus souvent une défaillance rénale avec insuffisance rénale aiguë réversible ou non, et dans les cas extrêmes des défaillances neurologiques avec coma neuro-végétatif irréversible et décès. Par ailleurs, une anesthésie inadaptée peut entraîner des difficultés chirurgicales à réaliser correctement l'hémostase de ces patientes et donc aggraver indirectement le saignement. Enfin, un remplissage vasculaire massif ou une inadéquation de la prise en charge de la coagulopathie secondaire à l'hémorragie massive peut induire ou accentuer des troubles de la coagulation et donc le saignement. Cependant, cet impact potentiel de la prise en charge d'anesthésie-réanimation sur le pronostic maternel n'a jamais été directement démontré. Les travaux originaux s'intéressant spécifiquement à cette prise en charge sont peu nombreux et principalement français.

Ainsi le CNEMM évalue-t-il dans les décès maternels le caractère optimal ou non de la prise en charge d'anesthésie-réanimation séparément de celui de la prise en charge obstétricale. Dans le dernier rapport concernant les années 2007 à 2009, parmi les décès maternels avec des soins non optimaux, les soins obstétricaux étaient mis en cause dans 73% des cas, et ceux d'anesthésie-réanimation dans 57% (46).

Par ailleurs, dans l'enquête MOMS-B réalisée en 1995-1996 et déjà citée, des données supplémentaires sur l'organisation des soins avaient été collectées rétrospectivement par

questionnaire en France et ont pu être analysées (63). L'hypothèse à l'origine de l'analyse séparée des données françaises était déjà à l'époque que les soins, et en particulier leur organisation, pouvaient être impliqués dans la mortalité maternelle par HPP en France, plus fréquente que dans les autres pays européens. Les résultats ont montré que, dans les trois régions françaises incluses, le risque de prise en charge inadéquate d'une HPP sévère augmentait de 2,5 fois lorsqu'un anesthésiste n'était pas présent dans la maternité 24 heures sur 24, et ceci après ajustement sur les caractéristiques maternelles, obstétricales et les autres caractéristiques organisationnelles de la structure. Les auteurs interprétaient cette association par le fait que l'HPP sévère survenait généralement brutalement et de manière imprévue. Ainsi l'adéquation de la prise en charge était améliorée lorsque les anesthésistes étaient continuellement présents dans la maternité. Dans cette étude, la présence 24 heures sur 24 d'un anesthésiste était également interprétée comme un marqueur d'un type d'organisation de maternité. C'était la première fois non seulement qu'un aspect de l'organisation des maternités était identifié comme déterminant dans l'adéquation des soins dans l'HPP, mais également que cet aspect concernait les soins d'anesthésie-réanimation.

Plus récemment, Driessen et al. ont montré, à partir d'une analyse secondaire des données de l'essai Pithagore⁶, que le retard à l'appel de l'anesthésiste-réanimateur était un des facteurs significativement associés au risque d'aggravation de l'HPP par atonie utérine après un accouchement voie basse, et ceci après prise en compte des caractéristiques des femmes et de la prise en charge obstétricale (8).

Ainsi le travail du CNEMM et ces deux dernières études suggèrent un impact des pratiques d'anesthésie réanimation sur la sévérité de l'HPP. Cependant, ni le contenu des pratiques d'anesthésie réanimation ni leur adéquation n'ont été étudiés en détails jusqu'à maintenant. C'est pourquoi, **le second objectif de cette thèse** a consisté à décrire spécifiquement et précisément le contenu des pratiques d'anesthésie réanimation dans le contexte de l'HPP et à évaluer leur adéquation par rapport aux recommandations disponibles. Il est décliné en deux sous-objectifs :

- 1) Décrire et évaluer l'adéquation des pratiques d'anesthésie-réanimation dans les cas les plus sévères d'HPP, c'est à dire les cas mortels.
- 2) Décrire et évaluer l'adéquation plus spécifiquement des pratiques transfusionnelles dans une population de femmes présentant une l'HPP.

Illustration 1 : la transfusion selon James Blundell (1821)



Fig. 1.

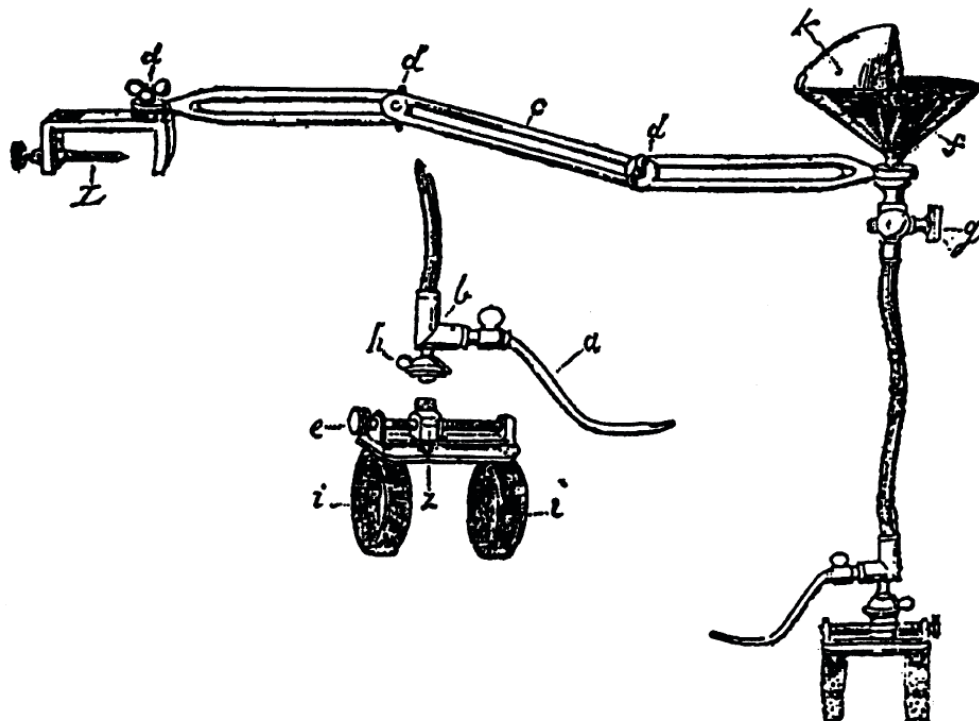


Fig. 2.

Y 2

Figs. 1 and 2. James Blundell's transfusion gravitator (*Lancet* 1828;2:321).

B.3. Etude 2 : Evaluation des pratiques d'anesthésie-réanimation dans les décès maternels par hémorragie du postpartum

Les morts maternelles sont des évènements sentinelle : elles constituent des signaux d'alarme qui témoignent d'un dysfonctionnement du système de soins, lui-même également responsable d'évènements morbides en amont plus fréquents, mais aussi plus difficiles à identifier. En ce sens, l'étude de l'enchaînement des évènements ayant conduit au décès maternel et l'évaluation de la prise en charge dans ce contexte peut suggérer la nature de ces dysfonctionnements, en particulier ceux liés aux soins prodigués.

Dans ce travail, les pratiques d'anesthésie-réanimation et leur conformité par rapport aux pratiques recommandées ont été examinées dans les cas de décès maternels par HPP en France. Cette étude a fait l'objet d'une publication dans *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* en 2011 (122). L'article est présenté à la fin de ce chapitre.

L'analyse porte sur tous décès maternels secondaires à une HPP issus de l'Enquête Nationale Confidentielle sur la Mortalité Maternelle (ENCMM) et survenus entre 2000 et 2003 (n=38).

L'ENCMM regroupe tous les cas de décès maternels survenus en France et identifiés à partir des certificats de décès mentionnant un état gravido-puerpéral. Chaque cas a fait l'objet d'une enquête sur les lieux de la prise en charge au moment du décès avec collecte d'informations dans un dossier par deux assesseurs (un obstétricien et un anesthésiste-réanimateur), puis d'une analyse collégiale par les membres du CNEMM qui décident de la cause principale du décès, de son évitabilité et du caractère optimal des soins jugé globalement.

Dans notre analyse, les composantes de la prise en charge d'anesthésie-réanimation qui ont pu être étudiées de façon détaillée concernent :

- Le monitoring clinique, en particulier hémodynamique, et la mise en condition de ces patientes
- Le monitoring biologique
- La prise en charge de réanimation : remplissage vasculaire, transfusion, soutien hémodynamique par catécholamines
- La prise en charge anesthésique

- L'organisation des soins et du travail d'équipe

Les cas survenus entre 2004 et 2006 n'ont pas pu être inclus dans l'étude, du fait d'un recueil restreint des informations collectées à cette période. Par ailleurs, les données sur les décès survenus en 2007-2009 n'étaient pas disponibles au moment de la réalisation de ce travail.

Selon le jugement des experts, 31 des décès par HPP sur les 38 rapportés au cours de la période d'étude furent considérés globalement comme évitables (82%). Les soins d'anesthésie-réanimation furent évalués comme non optimaux dans 24 cas et les soins obstétricaux dans 27 cas sur 38. Dans 7 cas, les soins d'anesthésie-réanimation furent considérés comme non optimaux, alors que les soins obstétricaux étaient optimaux. Le constat inverse était fait dans 9 cas. Ainsi, une prise en charge d'anesthésie-réanimation non optimale peut-elle être dissociée d'une prise en charge obstétricale non optimale, et la proportion d'inadéquation des soins d'anesthésie-réanimation apparaît aussi importante que celle des soins d'obstétrique dans les cas de décès maternels par HPP en France. Cette observation de non optimisation des pratiques d'anesthésie-réanimation justifie l'étude spécifique de ces pratiques dans les décès par HPP.

La description détaillée des pratiques d'anesthésie-réanimation observées dans les cas de décès maternels par HPP en France révélait des écarts aux bonnes pratiques dans plusieurs de ses composantes.

Tout d'abord, le monitoring clinique hémodynamique était incomplet dans la majorité des cas : La surveillance de la diurèse n'était colligée que dans un tiers des cas ; un cathéter artériel, permettant une mesure continue de la pression artérielle ainsi que la réalisation rapide et facile de prélèvements sanguins répétés, n'était mis en place en dehors de la prise en charge en réanimation que chez 2 femmes, alors même que 24 recevaient des médicaments à visée de support hémodynamique, situation où l'utilisation d'un tel dispositif est recommandée. Le monitoring continu de la pression artérielle et de la diurèse permet de diagnostiquer rapidement une instabilité hémodynamique et de guider la prise en charge de l'hypovolémie. Une voie veineuse centrale, recommandée dans ce contexte, notamment pour le remplissage vasculaire et l'administration de catécholamines, était mise en place dans moins de 50% des cas. Inversement, plusieurs voies veineuses périphériques étaient mises en place dans 81% des cas, ainsi que cela est recommandé. Ce geste étant beaucoup rapide, facile et fréquent à réaliser qu'une pose de voie veineuse centrale ou de cathéter artériel, ce constat laisse à

penser que c'est probablement un manque d'entraînement du fait de la rareté de la situation qui pourrait être à l'origine chez ces femmes d'un monitoring et d'une mise en condition insuffisants.

La surveillance paraclinique apparaissait également insuffisante dans une proportion notable des femmes décédées d'HPP : la mesure du taux d'hémoglobine plasmatique, permettant d'évaluer la poursuite et la sévérité du saignement, ne fut jamais réalisée dans 5 cas sur 38, alors qu'il existait un laboratoire sur place; elle a été réalisée une seule fois chez un tiers des femmes qui ont survécu plus de 6 heures. De plus, lorsqu'un bilan biologique était réalisé, il comportait un bilan d'hémostase que dans 53% des cas. Cette surveillance paraclinique trop limitée pourrait être la cause ou la conséquence d'une sous-estimation de la sévérité de l'hémorragie et donc participer à l'aggravation de la pathologie.

Au cours de la prise en charge des femmes décédées d'HPP, une anesthésie générale fut réalisée dans tous les cas sauf un. Chez 5 femmes, un arrêt cardiaque était survenu au moment de l'induction. Cinq femmes furent extubées alors qu'une hémorragie active était toujours présente. Ces résultats mettent en évidence à la fois que l'anesthésie générale est un moment à risque dans la prise en charge de l'HPP, notamment lorsque l'hypovolémie n'est pas ou insuffisamment compensée, mais aussi que les pratiques mises en œuvre au cours de l'anesthésie générale peuvent être dangereuses.

Concernant la prise en charge transfusionnelle de ces femmes, des produits sanguins étaient disponibles sur place dans 79% des cas, et aucune femme ne présentait de difficultés transfusionnelles personnelles. Trois femmes, qui avaient accouché dans une maternité avec un dépôt de sang sur place, ne furent jamais transfusées (dont 2 décédées plus de 6 heures après le diagnostic d'HPP) et quatre femmes transfusées reçurent au total moins de 4 concentrés globulaires (CG). Six femmes ne reçurent que des CG sans plasma frais congelé (PFC) associé. La transfusion fut débutée plus de 2 heures après le diagnostic d'HPP chez 9 femmes. De plus, le pic de transfusion de CG en termes de quantité survenait entre 2 et 4 heures après le diagnostic d'HPP, et celui de PFC 12 heures après le diagnostic. Ce décalage dans le temps entre les pics d'administration de ces deux types de produits sanguins ne peut être simplement expliqué par le temps de décongélation nécessaire des PFC, qui est en moyenne de 20 minutes et au maximum de 50 minutes. Il suggère à nouveau un défaut de monitoring biologique de l'hémostase.

La transfusion de CG et PFC dans les cas de décès maternels par HPP apparaît donc souvent trop tardive et insuffisante. Ces défauts mis en évidence ont vraisemblablement contribué à l'aggravation du pronostic maternel, en favorisant une coagulopathie et des défaillances d'organes secondaires à l'hypoperfusion insuffisamment compensée.

Dans cette série rétrospective, il n'était pas possible de savoir si le retard à la transfusion observé était lié à un retard dans la prescription de produits sanguins et/ou à un délai dans la distribution de ces produits. Les délais les plus longs étaient observés en cas d'absence de sang disponible sur place. Cependant, l'existence d'une banque du sang sur place dans quasiment 80% des cas suggère également une implication probable des délais de prescription dans le retard à la transfusion.

Une inadéquation de la prise en charge transfusionnelle avait déjà été soulignée dans la mortalité associée à l'anesthésie et au contexte de l'hémorragie périopératoire dans l'étude de Lienhart et al. (123). Dans cette étude en population française, les cas de décès en lien avec l'anesthésie étaient identifiés à partir des certificats datant de 1999 et recueillis au niveau national. Les facteurs impliqués dans le décès étaient déterminés par une revue par les pairs. Les résultats montraient qu'une transfusion inadéquate était impliquée dans plus de 40% des décès associés à l'anesthésie en France, avec dans la majorité des cas un retard voire une absence de transfusion. Les accidents liés à une complication transfusionnelle étaient eux observés dans une très faible proportion de cas. Nos résultats associés à ceux de Lienhart et al. suggèrent qu'en France un effort important doit être fait en ce qui concerne les pratiques transfusionnelles dans la prise en charge anesthésique des hémorragies, quelle qu'en soit la cause.

Ce travail a permis de décrire de manière détaillée et d'évaluer plusieurs composantes des pratiques d'anesthésie-réanimation dans les cas d'HPP. Jusqu'à présent, seule la transfusion avait été étudiée, et uniquement de manière globale (81). Par ailleurs, il s'agit d'une étude en population, donc représentative des décès maternels par HPP en France. Certes notre population d'étude comporte moins de 40 cas de décès maternels, mais sa taille est significative compte tenu du caractère exceptionnel des décès maternels. Ce faible effectif, lié à la rareté de l'événement, limite les analyses possibles à des statistiques descriptives. De plus, les décès maternels par HPP constituent des cas extrêmes qui ne sont pas forcément représentatifs de la pathologie. Néanmoins, l'étude de ces cas a permis d'identifier la nature des inadéquations observées, ce qui est plus intéressant que d'en connaître les proportions. D'autre part, nous disposons de données très détaillées pour chaque cas, ainsi que de

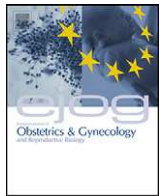
documents anonymisés issus du dossier médical. La lecture approfondie de ces dossiers ainsi que la revue de mortalité permettaient de pouvoir avoir une impression globale sur le déroulement des événements et sur la caractère approprié ou non de la prise en charge dans son contexte.

La période de notre étude date de 2000-2003 et apparaît donc comme ancienne. Cependant, comme je l'ai déjà rappelé, les données sur les cas de morts maternelles survenus en 2004-2006 étaient beaucoup plus restreintes d'une part et celles de 2007-2009 n'étaient pas encore disponibles au moment de la réalisation de ce travail. On peut également argumenter le fait que ces cas soient survenus avant la publication des recommandations françaises sur la prise en charge de l'HPP (2004). Toutefois la prise en charge de l'HPP était un sujet d'intérêt dès la fin des années 1990, et l'on peut supposer que les mesures principales étaient déjà entreprises à cette époque. Par exemple en 2003, 84% des maternités françaises disposaient d'un protocole écrit de prise en charge de l'HPP (124). D'autre part, il a été démontré que la publication de recommandations en elle-même ne modifiait pas les pratiques professionnelles en l'absence d'intervention active pour les diffuser (125). Enfin, les modifications les plus importantes de la prise en charge de l'HPP depuis concernent principalement les mesures chirurgicales et radiologiques pour contrôler le saignement. A l'inverse, les mesures de réanimation du choc hémorragique, en dehors de la prise en charge de la coagulopathie, ont peu évolué depuis le début des années 2000 (109).

En 2010, d'après le rapport le plus récent du CNEMM, l'HPP reste toujours la première cause de décès maternel en France (46). Il serait donc intéressant de comparer la prise en charge d'anesthésie-réanimation telle que nous l'avons décrite dans les décès maternels secondaires à une HPP survenus en 2000-2003 à celle observée dans les cas les plus récents (2010-2013). Cette comparaison permettrait de décrire l'évolution des pratiques et de comparer les inadéquations mises en évidence entre les deux périodes.

Les résultats de cette étude suggèrent ainsi que plusieurs composantes de la prise en charge d'anesthésie-réanimation ne sont pas en adéquation avec les bonnes pratiques cliniques dans les cas de décès maternels par HPP. Il s'agit du monitoring invasif et de la mise en condition des patientes, de la surveillance paraclinique, et du protocole d'anesthésie générale. La stratégie transfusionnelle apparaît également particulièrement souvent inadaptée dans ce contexte. Compte tenu des limites inhérentes à l'étude des décès maternels, l'analyse des différentes composantes de la prise en charge transfusionnelle au sein d'une population de

plus grande taille et constituée de cas d'HPP de gravité variable pourrait permettre de tirer des conclusions plus solides quant à l'optimisation de ces soins. Une telle analyse fait l'objet de la dernière étude de cette thèse.



Critical care and transfusion management in maternal deaths from postpartum haemorrhage

Marie-Pierre Bonnet^{a,b,c,*}, Catherine Deneux-Tharaux^{a,b}, Marie-Hélène Bouvier-Colle^{a,b}

^aINSERM, UMR S953, Epidemiological Research Unit on Perinatal Health and Women's and Children's Health, Hôpital Tenon, Paris, France

^bUPMC Université Paris 06, Paris, France

^cAnaesthesia and Critical Care Department, Hôpital Cochin, Groupement Hospitalier Universitaire Ouest, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Université Paris 05 René Descartes, Paris, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 17 January 2011

Received in revised form 25 March 2011

Accepted 30 April 2011

Keywords:

Maternal death

Postpartum haemorrhage

Critical care management

Resuscitation

Transfusion

ABSTRACT

Objectives: In postpartum haemorrhage (PPH), as for other causes of acute haemorrhage, management can have a major impact on patient outcomes. The aim of this study was to describe critical care management, particularly transfusion practices, in cases of maternal deaths from PPH.

Study design: This retrospective study provided a descriptive analysis of all cases of maternal death from PPH in France identified through the systematic French Confidential Enquiry into Maternal Death in 2000–2003.

Results: Thirty-eight cases of maternal death from PPH were analysed. Twenty-six women (68%) had a caesarean section [21 (55%) emergency, five (13%) elective]. Uterine atony was the most common cause of PPH ($n = 13$, 34%). Women received a median of 9 (range 2–64) units of red blood cells (RBCs) and 9 (range 2–67) units of fresh frozen plasma (FFP). The median delay in starting blood transfusion was 82 (range 0–320) min. RBC and FFP transfusions peaked 2–4 h and 12–24 h after PPH diagnosis, respectively. The median FFP:RBC ratio was 0.6 (range 0–2). Fibrinogen concentrates and platelets were administered to 18 (47%) and 16 (42%) women, respectively. Three women received no blood products. Coagulation tests were performed in 20 women. The haemoglobin concentration was only measured once in seven of the 22 women who survived for more than 6 h. Twenty-four women received vasopressors, a central venous access was placed in 11 women, and an invasive blood pressure device was placed in two women. General anaesthesia was administered in 37 cases, with five patients being extubated during active PPH.

Conclusions: This descriptive analysis of maternal deaths from PPH suggests that there may be room for improvement of specific aspects of critical care management, including: transfusion procedures, especially administration delays and FFP:RBC ratio; repeated laboratory assessments of haemostasis and haemoglobin concentration; invasive haemodynamic monitoring; and protocols for general anaesthesia.

© 2011 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Postpartum haemorrhage (PPH) is the leading cause of maternal deaths worldwide, accounting for 30% of all direct maternal deaths [1]. In high-resource countries, 1% of deliveries are associated with severe PPH [2]. Recent reports have indicated an increase in the incidence of severe PPH in several high-resource countries [2,3]. This increase is of concern because strategies to decrease the incidence of severe PPH have yet to be identified. As individual risk factors are

poor predictors of PPH [4,5], interest has increasingly focused on care processes, supposing that variations in maternal morbidity and mortality due to PPH may be associated with variations in clinical practice. Indeed, reports from Confidential Enquiries into Maternal Deaths show that most deaths from PPH involve substandard care and are considered by experts to be avoidable [6,7].

These findings have led to the introduction of national [8] and international [9] guidelines for PPH management. Obstetric, surgical and radiological procedures play a central role and, to date, have been the major focus of guidelines and programmes aimed at improving PPH management [10,11]. However, critical care practices also constitute an essential component of PPH management, and are likely to influence maternal outcome, especially in the most severe cases [12]. Unlike obstetric management, critical care practices are independent of the cause of PPH. The main objectives are rapid resuscitation with

* Corresponding author at: INSERM UMR S953, Hôpital Tenon, Bâtiment Recherche, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France. Tel.: +33 1 56 01 83 69; fax: +33 1 56 01 71 88.

E-mail addresses: marie-pierre.bonnet@cch.aphp.fr, marie-pierre.bonnet@inserm.fr (M.-P. Bonnet).

haemodynamic control by volume replacement and vasopressors if necessary, restoration of oxygen supply to the tissues, correction of haemostatic disorders, timely clinical and laboratory monitoring of the patient, and appropriate sedation and analgesia.

Despite its major role, the quality of critical care management of PPH has not been evaluated systematically, especially in cases of threatening haemorrhage. A specific study on critical care management in maternal deaths due to PPH may help to identify areas for possible improvement.

2. Materials and methods

Since 1996, inspired by the pioneer model of the Confidential Enquiry into Maternal and Child Health in the UK, a Confidential Enquiry into Maternal Death (CEMD) (*Enquête Confidentielle sur les Morts Maternelles*) has assessed and described all maternal deaths in France, as follow [6]. With the agreement of the National Data Protection Authority, the National Centre for Death Statistics selects and refers all death certificates mentioning pregnancy/birth/puerperium systematically to the CEMD. For each suspected maternal death, a team of external assessors, including an anaesthetist and an obstetrician, conducts a confidential enquiry. Using a standardized form, the assessors collect all the relevant information related to the case through interviews with the protagonists involved in patient care and review of all the available documents (hospital records, surgery, anaesthesia and autopsy reports). These files are reviewed anonymously by a national committee of experts, which determines the underlying cause of death, whether the death is a maternal death according to the International Classification of Diseases-10 [13] definition, and the quality of care provided.

This study includes 38 maternal deaths for which the main cause was PPH, according to the expert committee, during the 4-year study period from January 2000 to December 2003. No specific criteria were used to diagnose PPH as the main cause of maternal death; it was a consensual decision by the expert committee. One case with almost no information about medical care was excluded from the analysis.

All information collected for this study was reviewed by the same anaesthetist (MPB).

Data extracted concerning critical care management included:

- clinical monitoring of the woman, with a specific focus on haemodynamic aspects;
- laboratory assessment: time delay, type (haemoglobin concentration and platelet count, coagulation tests) and number of blood tests performed;
- resuscitation: fluid management, transfusion therapy (delay, types and quantity of blood products) and catecholamine infusion for vasopressive support;
- anaesthetic techniques: protocol for general anaesthesia in emergency, events during induction or recovery from anaesthesia, and airway control;
- organization of care: presence of an anaesthetist in the labour ward at the time of PPH diagnosis, timing of any call for additional help from the anaesthesia and critical care staff;

The other extracted data were the woman's social and demographic characteristics; obstetric history, including current pregnancy; comorbidities; cause(s) of PPH according to the expert committee; first-line obstetric care; surgical and/or radiological procedures to control bleeding, including the delay from PPH diagnosis; and characteristics of the health services.

Statistical analysis was performed using NCSS software (NCSS, Kaysville, UT, USA). Descriptive statistics were used to analyse management of fatal PPH. The mean quantities of red blood cells

(RBCs) and fresh frozen plasma (FFP) administered, and the FFP:RBC ratio for each time period were compared using the non-parametric Kruskal–Wallis test, followed by the post-hoc Tukey–Kramer multiple comparison test. Non-parametric tests were necessary because the distribution of the variables was not normal. $p < 0.05$ was considered significant.

3. Results

The sociodemographic characteristics and obstetric histories of the 38 women are reported in Table 1. More than half of the women were aged ≥ 35 years (66%), multiparous (87%) and had a caesarean section (68%). Deliveries took place at teaching hospitals ($n = 11$, 29%), other public maternity units ($n = 14$, 37%) and private maternity units ($n = 13$, 34%). Uterine atony was the most common cause of PPH (Table 2).

Table 3 describes procedures other than critical care for PPH management. The median delay from delivery to diagnosis was 25 min (range 0–315 min). Twenty-three women (61%) died during the first 12 h, and 14 (37%) died after the first 24 h. Eight women (21%) had no haemostatic procedures, either radiological or surgical; five of these women died within 3 h of diagnosis. Twenty-one women (55%) were transferred to an intensive care unit.

A clinical laboratory was available on site in 30 cases (76%). Three women did not have their haemoglobin concentration tested, and two women only had a bedside blood test HemoCue AB, Angelholm, Sweden); an on-site laboratory was available in all five of these cases. The haemoglobin concentration was only measured once in seven of the 22 women who survived for more than 6 h after PPH diagnosis. When blood tests were performed, they consisted of a complete set of haematological blood tests (combination of blood count, prothrombin time, activated partial thromboplastin time and fibrinogen plasma concentration) in 53% of cases. The median lowest plasma concentration of haemoglobin was 5.3 (range 2.9–8.8) g/dl, the median lowest platelet count was 77 000 (range 16 000–235 000) per mm^3 , and the median lowest plasma concentration of fibrinogen was 0.5 (range 0–2.84) g/l.

Blood supplies were available on site in 79% of cases. None of the women had transfusion barriers for haematological, personal or religious reasons. Three women did not receive any blood products; one died within 2 h of PPH diagnosis and the other two died more than 6 h after PPH diagnosis. All three of these women were at hospitals with blood supplies on site. The other women received a median of 9 (range 2–64) units of RBCs and

Table 1
Characteristics of women and deliveries.

	<i>n</i> (<i>n</i> = 38)	%
Age ≥ 35 years	25	66
Comorbidities	9	24
Parity		
One	5	13
Two or three	20	53
More than three	13	34
Previous caesarean section	8	21
Medically assisted conception	5	13
Multiple pregnancy	3	8
Hospitalization during pregnancy	15	40
Hypertensive disorder/pre-eclampsia	5	13
Delivery at < 37 weeks of gestation	8	21
Mode of delivery		
Vaginal delivery	11	29
Instrumental	6	
Episiotomy	5	
Caesarean delivery	26	68
Emergency caesarean section	21	

Table 2
Causes of postpartum haemorrhage (PPH).

	n ^a (n = 38)	%
Uterine atony	13	34
Uterine rupture	10	26
Placenta praevia and/or accreta	8	21
Vaginal and cervical tears	5	13
Other ^b	5	13

^a Including three cases with two reported causes of PPH, thus the total exceeds 100%.

^b Including placental abruption, surgical vascular wound, clotting abnormalities and unknown.

9 (range 2–67) units of FFP. Six women received RBCs but no FFP. The median FFP:RBC ratio was 0.6 (range 0–2.0). The value of this ratio ranged from 0.8 to 1.2 in six women (16%). Fig. 1 shows the distribution of RBC and FFP administration, and the mean FFP:RBC ratio for surviving women during each time period. RBC transfusion and FFP transfusion peaked 2–4 h and 12–24 h after PPH diagnosis, respectively. The mean FFP:RBC ratio increased gradually over time. The FFP:RBC ratio differed significantly between 0–2 h and >12 h, and between 2–4 h and >12 h after PPH diagnosis ($p < 0.05$). Eighteen (47%) women received fibrinogen concentrates and 16 (42%) women received platelets.

Specific aspects of critical care management are presented in Table 4. Data were not available in all cases. An anaesthetist was present at the hospital at the time of PPH diagnosis in 35 (92%) cases, and was specifically assigned to the delivery room in 19 (50%) cases.

4. Comments

Although population-based descriptions of management of PPH have been published previously [14,15], no study, to the authors' knowledge, has specifically addressed the critical care of PPH. Zwart et al. reported transfusion practices in a prospective nationwide cohort study including women who had a hysterectomy and/or an arterial embolization for major obstetric haemorrhage, but the other aspects of critical care management were not analysed [16]. As maternal death is a sentinel event, the series of parturients in this study who eventually died is large for such a rare event, and can be used within its limitations to examine the root cause of death secondary to PPH. This study suggests that haemodynamic monitoring, repeated laboratory assessments and the protocols for general anaesthesia, as well as several aspects of the transfusion procedure (type of blood products, administration delay and FFP:RBC ratio) may be improvable.

Even if maternal deaths are rare events that may not always be representative of related morbid events, maternal mortality is

considered to be a marker of the quality of care given to pregnant women [17]. The CEMD provides accurate and unique data on care for women who die in childbirth. Approximately 20% of the potential maternal deaths could not be investigated in this study [6]; however, this would only have introduced bias if the 38 investigated cases were not representative of PPH deaths. If it exists, such bias is more likely to be associated with under-reporting of inappropriate care. Consequently, the assessment of suboptimal care in this study should be considered conservative.

Another limit of this study is the time that has elapsed since the study period. Practices and recommendations are likely to have evolved since the study period, and it could be difficult to evaluate the quality of care provided several years ago. However, studies on maternal death can only be retrospective, and data on more recent cases of maternal death were not available. Obstetricians and anaesthetists in France have been focusing increasingly on PPH since the late 1990s, and global improvement in PPH-related practices may have been underway; however, data are lacking to document and assert this. Furthermore, the actual translation of guidelines into clinical practice is even more difficult. Without active intervention strategies, guidelines do not, in themselves, change professionals' practice [18]. Consequently, the conclusions drawn from this study are still valid. In 2003, 84% of the French maternity units had a written protocol for PPH management [19]. The last major changes in PPH management were concerned with surgical and radiological intervention to control the bleeding, and the use of prohaemostatic drugs such as recombinant factor VII activated. Surgical techniques (uterine compression suture such as B-Lynch and modified techniques [14]) and arterial embolization [20] have been developed to preserve fertility without increasing maternal morbidity. The use of prohaemostatic drugs is still off-label [21]. Conversely, basic guidelines on resuscitation and transfusion in cases of acute haemorrhage have only changed slightly since the study period [22].

A study to start the process of creating evidence-based guidelines would have matched these cases of maternal death with near-misses. However, the definition and identification of a valid and nationally representative comparison group raise important methodological issues, and such a group is unavailable at the present time.

In this study, two-thirds of the women who eventually died from PPH had a caesarean section, whereas the national caesarean rate in France at the time of the study was 20% [23]. This disproportionate representation of women who had a caesarean section may partly reflect an indication bias, meaning that antenatal morbidity may be both the indication for a caesarean section and the cause of maternal death, leading to an apparent association between caesarean section and maternal mortality; this is very likely in women with placenta praevia/accreta, and also

Table 3
Main procedures and delays for management of postpartum haemorrhage (PPH) (n = 38).

	n with procedure	n with missing data on delay	Median delay after PPH diagnosis (range)	Delay after PPH diagnosis						
				0–30 min (n)	30–60 min (n)	60–90 min (n)	90–120 min (n)	120 min–6 h (n)	6–12 h (n)	12–24 h (n)
Uterine examination	36	1	5 min (0–120 min)	33	1	1	0	0	0	0
First laboratory test for haemoglobin ^a	35	1	27 min (0–270 min)	18	5	5	1	5	0	0
Administration of sulprostone	20	0	48 min (0–140 min)	5	7	5	2	1	0	0
Initial volume replacement	37	2	5 min (0–110 min)	26	4	2	3	0	0	0
First blood transfusion	35	2	82 min (0–320 min)	7	6	4	10	6	0	0
Arterial embolization	6	0	242 min (115 min–23 h)	0	0	0	1	4	0	1
Vascular ligation	8	0	50 min (5–150 min)	2	3	0	0	3	0	0
Hysterectomy	28	0	128 min (30 min–16 h)	0	5	2	6	13	1	1
Hospitalization in intensive care unit	21	0	271 min (75 min–21 h)	1	0	2	1	13	3	1

^a Reported delay corresponded with the delay in sending to the laboratory.

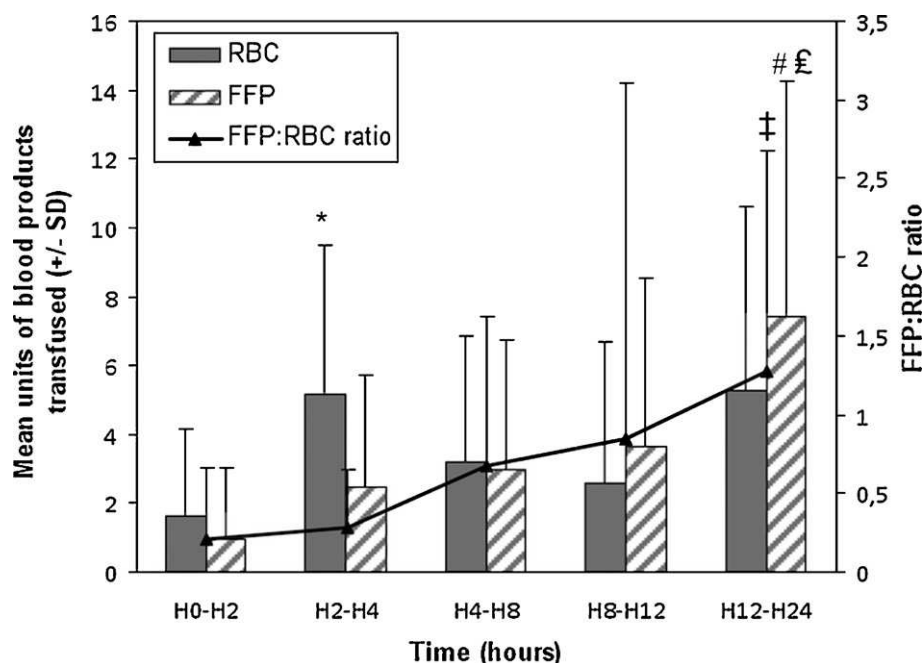


Fig. 1. Mean quantity of blood products administered and mean fresh frozen plasma (FFP): red blood cell (RBC) ratio among surviving women for each time period. SD, standard deviation. * $p < 0.001$ vs H0–H2. # $p < 0.001$ vs H0–H2 and H2–H4. £ $p < 0.05$ vs H4–H8. † $p < 0.05$ vs H0–H2 and H2–H4. H0–H2, H2–H4, H4–H8, H8–H12, H12–H24: 0–2 h, 2–4 h, 4–8 h, 8–12 h and 12–24 h after PPH diagnosis.

in women with multiple pregnancy. On the other hand, increased risk of severe PPH has been reported in women who had a caesarean section compared with women who delivered vaginally, after adjustment for other characteristics of women and labour [24]. Although this result suggests that caesarean section may also be associated with increased risk of death from PPH, a previous analysis found a global increased risk of maternal death after caesarean section, but the specific risk of death from PPH did not differ significantly between vaginal and caesarean deliveries when indication and confusion bias were taken into account [25]. This apparent contradiction may be explained by the fact that clinicians are more concerned about blood loss in a patient who has just had surgery, leading to more rapid intervention to avoid life-threatening or lethal PPH [26].

In the present study, 21% of women who eventually died from PPH had had a caesarean section previously, compared with 9.4% of the women in the 2003 National Perinatal Survey [23]. The high proportions of caesarean deliveries and previous caesarean sections in the women who died from PPH act as a reminder that caesarean section is not without risk, and the balance between risks and benefits has to be considered seriously by clinicians when indicating a caesarean section.

This study found that some critical care practices were in accordance with the national guidelines [27,28]: almost all of the women had at least two sites of venous access, and initial cardiorespiratory resuscitation (volume replacement and ventilatory support with tracheal intubation) was performed consistent with good clinical practice in most cases. Nonetheless, some aspects were more questionable. Urinary output was monitored in less than half of cases; urinary output is a good indication of intravascular volume as well as renal perfusion, and should be monitored as part of the basic management of all women with PPH. Indeed, a decrease in urinary output is easy to diagnose, and indicates compromised blood volume in the context of acute haemorrhage. Invasive monitoring was also rare before ICU admission; invasive blood pressure monitoring with an arterial catheter device was only used in two of the 24 women receiving

catecholamines, and a central venous catheter, useful for measuring central venous pressure and infusing high doses of catecholamines, was placed in fewer than half of cases. One-third of the women did not receive haemodynamic support with catecholamines. The use of continuous invasive monitoring of blood pressure in cases of acute haemorrhage ensures rapid diagnosis of haemodynamic instability, and allows frequent and repeated blood sampling via the arterial catheter device. As heart rate is physiologically higher in the parturient and could be modified by stress and pain, blood pressure is the main indicator to guide resuscitation. Besides control of the source of bleeding, it is important to keep the blood pressure sufficiently high to ensure organ perfusion by volume replacement and vasopressors if necessary, because prolonged hypoperfusion worsens the patient's outcome. In addition, close monitoring of arterial blood pressure, central venous pressure and urinary output is essential to guide volume replacement, which also has a major impact on the outcomes of patients with acute haemorrhage. Indeed, it is well known that overloading in haemorrhagic shock increases blood loss, haemodilution and mortality [29,30]. Administering a vasopressor agent with fluid resuscitation can lead to the rapid achievement of target blood pressure while limiting volume fluid requirements and haemodilution [31]. Finally, all these aspects of resuscitation care are mentioned in the contemporary guidelines on acute haemorrhage management [32] and obstetric haemorrhage [12,33]. In cases of severe acute haemorrhage, regardless of the cause, the initial management of hypovolaemic shock is essential and is a strong determinant of patient survival. In the present study, inadequate haemodynamic monitoring and uncontrolled hypoperfusion probably contributed to the poor outcome.

This study found a delay in the time from PPH diagnosis to the beginning of transfusion. This delay and insufficient blood product transfusion may have worsened coagulopathy and organ failure [34]. In this series of cases, it was impossible to determine if the transfusion delay was due to a delay in request or in provision of blood products. However, although the longest delays were observed in cases without blood supplies on site, the existence

Table 4
Specific characteristics of critical care management.

	Total n ^a	n	%
Monitoring and conditioning of the women			
Urinary output monitoring	25	8	32
Two or more peripheral venous accesses	27	22	81
Central venous access before admission to ICU	38	11	29
Invasive blood pressure before admission to ICU	38	2	5
Resuscitation			
Initial volaemic replacement with crystalloids	34	18	53
Use of catecholamine drugs for vasopressive support (besides cardiac arrest)	38	24	63
Technique of general anaesthesia in emergency situation			
General anaesthesia with tracheal intubation	38	37	97
Anaesthetic induction with ketamine or etomidate	26	10	38
Anaesthesia maintained with benzodiazepine and opioids	28	5	18
Anaesthesia maintained with halogenated gas	28	5	18
Extubation despite active haemorrhage	37	5	14
Cardiac arrest at the induction of general anaesthesia	37	5	14
Anaesthetic and ICU organization			
Anaesthetist present in the labour ward at the time of PPH diagnosis	38	23 ^b	61
Anaesthetist not present but called at the time of PPH diagnosis	38	12	32
Anaesthetist not present and not called at the time of PPH diagnosis	38	3	8
Anaesthesia staff called for extra help	32	18	56

ICU, intensive care unit; PPH, postpartum haemorrhage.

^a Information was not available for all cases, so the total number of women is not always 38.

^b Including 19 cases of PPH during caesarean section.

of an on-site blood bank in 79% of the cases suggests that the timing of the request may have been involved. Underestimation of heavy postpartum blood loss is common [26], and may result in a delay in starting transfusion and other forms of resuscitation. A study on anaesthesia-related mortality in France has highlighted the role of inadequate transfusion management in patient deaths [35]. It showed that delayed or absent transfusion was the main cause of anaesthesia-related death. Specific efforts are required to ensure shorter delays and wider use of transfusion in obstetric and surgical haemorrhage.

The median FFP:RBC ratio was less than 1:1, although it increased gradually over time. Even if specific evidence concerning the optimal ratio of blood products to use in PPH is not documented, in trauma patients requiring a massive transfusion, an FFP:RBC transfusion ratio around 1:1 has been independently associated with improved survival [36]. This observation is also supported by a mathematical model of whole blood loss during haemorrhagic shock, suggesting unit-for-unit co-administration of FFP and RBCs to reverse dilution coagulopathy [37]. These reports support the hypothesis that a low FFP:RBC ratio may have contributed to the poor outcome.

Another relevant fact is that fewer than half of the women received platelets and fibrinogen. The absence of platelet transfusion and administration of fibrinogen may be related to underestimation of the severity of the haemorrhage. The failure to perform any or sufficient blood tests could have been a cause or a consequence of this underestimation. In multivariate analysis, fibrinogen is the only early laboratory marker associated with severe haemorrhage [38]. Fibrinogen administration during PPH has been controversial for a long time, but increasing evidence supports its use in massive haemorrhage [39].

Another questionable aspect of the critical care management of PPH in these cases is the number of women extubated during active bleeding. This practice is quite risky, especially in patients with haemorrhagic shock. Moreover, general anaesthesia is recommended in severe PPH to allow haemostatic surgery and to make the patient more comfortable [28]. However, induction of general anaesthesia may have dramatic consequences, as illustrated in this study, where five women went into cardiac arrest at this time. As the French study on anaesthesia-related death showed [35], true hypovolaemia associated with haemorrhage is a major

cause of death in this situation. In the present study, the cardiac arrest observed at induction of anaesthesia in five women may be related to an uncompensated hypovolaemic state. In more than half of these cases, patients received induction agents with haemodynamic effects (i.e. propofol or thiopental) in the context of emergent general anaesthesia. Halogenated gases, inducing uterine relaxation [40], were used for maintenance in some patients and may have contributed to keep the haemorrhage active. Lienhart et al. provided further evidence of this type of deviation from standard practices during anaesthesia induction in emergency and maintenance situations [35]. Timing of extubation and the use of hypnotic agents with fewer haemodynamic effects should be emphasized in the next set of PPH-related guidelines.

In France, anaesthetists are the physicians in charge of critical care management of PPH. They must be on site permanently in maternity units handling ≥ 1500 deliveries/year. While there appears to be room for improvement in the management of care, the organizational aspects of critical care seem to have been of good quality in this study. A study on severe non-lethal PPH conducted in three French regions in 1995–1996 found substandard care in 38% of cases. Factors associated with substandard care were: absence of an anaesthetist on site 24 h/day, and maternity unit handling < 500 births/year [41]. None of the women in the present study gave birth at a maternity unit handling < 500 births/year. The anaesthetist was with the patient or called promptly from within the hospital in all but three cases in this study. These findings suggest that improvements may have been made in these fields. However, this study also shows that calls for additional help are still insufficient.

In 2000, Bonnar [12] proposed a five-step management plan for massive obstetric haemorrhage, which was taken up in 2009 by Walfish et al. [22]:

- organization of the multidisciplinary team/multidisciplinary approach of care;
- restoration of blood volume via large bore access using fluid and blood;
- correction of deficient coagulation with blood products and factors;
- evaluation of response to treatment by haemodynamic and laboratory assessments; and
- remedying the underlying cause of bleeding.

Proposals to improve PPH management have included behavioural interventions [42] and simulation training [43]. This study has identified aspects of critical care management and transfusion in PPH that could be implicated in substandard care. Specific educational interventions and simulation training should be designed to improve these practices.

Acknowledgements

This study was supported by a doctoral grant from the AXA Research Funds. The authors thank the national coordination of the National Committee of Experts on Maternal Mortality.

References

- [1] Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006;367:1066–74.
- [2] Knight M, Callaghan WM, Berg C, et al. Trends in postpartum hemorrhage in high resource countries: a review and recommendations from the International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009;9:55.
- [3] Bateman BT, Berman MF, Riley LE, Leffert LR. The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. *Anesth Analg* 2010;110:1368–73.
- [4] Devine PC. Obstetric hemorrhage. *Semin Perinatol* 2009;33:76–81.
- [5] Al-Zirqi I, Vangen S, Forsen L, Stray-Pedersen B. Prevalence and risk factors of severe obstetric haemorrhage. *BJOG* 2008;115:1265–72.
- [6] Comité national d'experts sur la mort maternelle (CNEMM). Institut de Veille Sanitaire, ed. Saint-Maurice. Rapport du Comité national d'experts sur la mortalité maternelle (CNEMM). 2010. Available at: http://www.invs.sante.fr/publications/2010/mortalite_maternelle/rapport_mortalite_maternelle.pdf. Accessed January 2011.
- [7] Lewis GE, ed: The Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH) > Saving Mothers Lives: reviewing maternal deaths to make childbirth safer – 2003–2005. London: CEMACH; 2007.
- [8] Goffinet F, Mercier F, Teyssier V, et al. Postpartum haemorrhage: recommendations for clinical practice by the CNGOF (December 2004). *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33:268–74.
- [9] Alexander JM, Sarode R, McIntire DD, Burner JD, Leveno KJ. Whole blood in the management of hypovolemia due to obstetric hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2009;113:1320–6.
- [10] Rizvi F, Mackey R, Barrett T, McKenna P, Geary M. Successful reduction of massive postpartum haemorrhage by use of guidelines and staff education. *BJOG* 2004;111:495–8.
- [11] Skupski DW, Lowenwirt IP, Weinbaum FI, Brodsky D, Danek M, Eglinton GS. Improving hospital systems for the care of women with major obstetric hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2006;107:977–83.
- [12] Bonnar J. Massive obstetric haemorrhage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14:1–18.
- [13] ICD 10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; 1992.
- [14] Kayem G, Kurinczuk JJ, Alfrevic Z, Spark P, Brocklehurst P, Knight M. Uterine compression sutures for the management of severe postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2011;117:14–20.
- [15] Driessen M, Bouvier-Colle MH, Dupont C, Khoshnood B, Rudigoz RC, Deneux-Tharaux C. Postpartum hemorrhage resulting from uterine atony after vaginal delivery: factors associated with severity. *Obstet Gynecol* 2011;117:21–31.
- [16] Zwart JJ, Dijk PD, van Roosmalen J. Peripartum hysterectomy and arterial embolization for major obstetric hemorrhage: a 2-year nationwide cohort study in the Netherlands. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:150.e1–7.
- [17] Atrash HK, Alexander S, Berg CJ. Maternal mortality in developed countries: not just a concern of the past. *Obstet Gynecol* 1995;86:700–5.
- [18] Lomas J, Anderson GM, Domnick-Pierre K, Vayda E, Enkin MW, Hannah WJ. Do practice guidelines guide practice? The effect of a consensus statement on the practice of physicians. *N Engl J Med* 1989;321:1306–11.
- [19] Deneux-Tharaux C, Dreyfus M, Goffinet F, et al. Prevention and early management of immediate postpartum haemorrhage: policies in six perinatal networks in France. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2008;37:237–45.
- [20] Lee JS, Shepherd SM. Endovascular treatment of postpartum hemorrhage. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53:209–18.
- [21] Franchini M, Franchi M, Bergamini V, et al. The use of recombinant activated FVII in postpartum hemorrhage. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53:219–27.
- [22] Walfish M, Neuman A, Wlody D. Maternal haemorrhage. *Br J Anaesth* 2009;103(Suppl. 1):i47–56.
- [23] Blondel B, Supernant K, Du Mazaubrun C, Breart G. Trends in perinatal health in metropolitan France between 1995 and 2003: results from the National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006;35:373–87.
- [24] Al-Zirqi I, Vangen S, Forsen L, Stray-Pedersen B. Effects of onset of labor and mode of delivery on severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:273e1–9.
- [25] Deneux-Tharaux C, Carmona E, Bouvier-Colle MH, Breart G. Postpartum maternal mortality and cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2006;108:541–8.
- [26] Bose P, Regan F, Paterson-Brown S. Improving the accuracy of estimated blood loss at obstetric haemorrhage using clinical reconstructions. *BJOG* 2006;113:919–24.
- [27] Mignon A, Dreyfus M, Ozier Y. Anesthesiologists at the initial stage of postpartum haemorrhage. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2004;33: 4565–72.
- [28] Boulay G, Hamza J. Anesthetic practices in patients with severe postpartum haemorrhage with persistent or worsening bleeding. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2004;33: 4580–8.
- [29] Bickell WH, Wall Jr MJ, Pepe PE, et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med* 1994;331:1105–9.
- [30] Riddez L, Johnson L, Hahn RG. Central and regional hemodynamics during crystalloid fluid therapy after uncontrolled intra-abdominal bleeding. *J Trauma* 1998;44:433–9.
- [31] Capone AC, Safar P, Stezoski W, Tisherman S, Peitzman AB. Improved outcome with fluid restriction in treatment of uncontrolled hemorrhagic shock. *J Am Coll Surg* 1995;180:49–56.
- [32] Stainsby D, MacLennan S, Hamilton PJ. Management of massive blood loss: a template guideline. *Br J Anaesth* 2000;85:487–91.
- [33] Mousa HA, Walkinshaw S. Major postpartum haemorrhage. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001;13:595–603.
- [34] Nunez TC, Cotton BA. Transfusion therapy in hemorrhagic shock. *Curr Opin Crit Care* 2009;15:536–41.
- [35] Lienhart A, Auroy Y, Pequignot F, et al. Survey of anesthesia-related mortality in France. *Anesthesiology* 2006;105:1087–97.
- [36] Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma* 2007;63:805–13.
- [37] Ho AM, Dion PW, Cheng CA, et al. A mathematical model for fresh frozen plasma transfusion strategies during major trauma resuscitation with ongoing hemorrhage. *Can J Surg* 2005;48:470–8.
- [38] Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2007;5:266–73.
- [39] Fenger-Eriksen S, Lindberg-Larsen M, Christensen AQ, Ingerslev J, Sorensen B. Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *Br J Anaesth* 2008;101:769–73.
- [40] Turner RJ, Lambroost M, Holmes C, et al. The effects of sevoflurane on isolated gravid human myometrium. *Anaesth Intensive Care* 2002;30:591–6.
- [41] Bouvier-Colle MH, Ould El Joud D, Varnoux N, et al. Evaluation of the quality of care for severe obstetrical haemorrhage in three French regions. *BJOG* 2001;108:898–903.
- [42] Deneux-Tharaux C, Dupont C, Colin C, et al. Multifaceted intervention to decrease the rate of severe postpartum haemorrhage: the PITHAGORE6 cluster-randomised controlled trial. *BJOG* 2010;117:1278–87.
- [43] Siassakos D, Draycott T, Montague I, Harris M. Content analysis of team communication in an obstetric emergency scenario. *J Obstet Gynaecol* 2009;29:499–503.

B.4. Etude 3 : Evaluation des pratiques transfusionnelles dans l'hémorragie du postpartum

Ce travail a été publié dans la revue *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* en 2013 (126). L'article est rapporté à la suite de ce chapitre.

Outre le fait que l'anémie aiguë secondaire à une HPP peut être mortelle dans les cas les plus sévères, celle-ci peut avoir un retentissement important en postpartum sur la qualité de vie, ainsi que sur la relation entre la mère et l'enfant. En effet, chez la mère, l'anémie aiguë est associée à une augmentation de la sensation de fatigue, d'essoufflement, de palpitations et d'infections, en particulier des voies urinaires (127). De plus, l'anémie peut entraîner une diminution des performances cognitives et une instabilité émotionnelle avec une augmentation du risque de dépression du postpartum (128). Il a même été montré que l'anémie maternelle en postpartum pouvait affecter les interactions entre la mère et l'enfant (129).

Une anémie aiguë importante dans le contexte de l'HPP peut nécessiter une prise en charge transfusionnelle. La transfusion au cours de l'HPP permet en effet de maintenir le volume sanguin circulant et l'oxygénation tissulaire, et de prévenir ou traiter une coagulopathie dans les cas les plus sévères. Elle permet également de corriger les effets secondaires de l'anémie cités ci-dessus. La transfusion fait l'objet de recommandations générales (119, 120) ; elle est également abordée spécifiquement dans les recommandations françaises sur la prise en charge de l'HPP (105, 106, 130).

Plusieurs études ont déjà évalué les pratiques transfusionnelles dans l'HPP, mais il s'agissait d'études monocentriques, rétrospectives (131-134), ou d'études réalisées à partir de bases de séjours hospitaliers qui n'étaient pas destinées initialement à des fins de recherche clinique (12, 135). Au sein des programmes de recherche sur la morbidité maternelle LEMMoN aux Pays-Bas et UKOSS au Royaume-Uni, des études prospectives nationales ont également évalué la fréquence de la transfusion dans l'HPP. Cependant, cette fréquence était calculée dans le cas particulier de l'HPP nécessitant un traitement chirurgical, et les modalités transfusionnelles n'étaient pas précisées (80, 81, 136).

Décrire les pratiques transfusionnelles dans le contexte de l'HPP permettrait de savoir si les écarts aux pratiques observés dans les décès maternels sont aussi présents dans les cas non

mortels, et d'identifier des axes d'amélioration de la prise en charge transfusionnelle globale. D'autre part, cette description permettrait aussi d'identifier des situations obstétricales spécifiquement associées à des besoins transfusionnels, ce qui pourrait conduire à optimiser les ressources en produits transfusionnels dans ces contextes. L'objectif de ce travail était donc de décrire la stratégie transfusionnelle en pratique courante et d'évaluer son adéquation par rapport aux recommandations au sein d'une population de femmes présentant une HPP.

La population d'étude était issue de l'essai Pithagore6, présenté dans l'introduction générale de cette thèse. Les pratiques transfusionnelles dans le contexte de l'HPP ont été décrites de manière globale, puis en sous-groupes en fonction de la voie d'accouchement et des causes d'HPP. Les caractéristiques transfusionnelles étudiées concernaient l'incidence de la transfusion globalement et en fonction de la concentration plasmatique d'hémoglobine, la nature et la quantité des produits transfusés ainsi que leur association, le ratio PFC/CG chez les femmes recevant les deux types de produits, l'utilisation de produits pro-hémostatiques, le délai entre le diagnostic d'HPP et le début de la transfusion et la survenue d'effets secondaires.

Parmi les 9365 accouchements compliqués d'HPP, 701 étaient associés à une transfusion en CG, soit $7,5 \pm 0,5\%$ des HPP et $0,48 \pm 0,04\%$ des accouchements.

La moitié des femmes ayant présenté une HPP diagnostiquée cliniquement et une concentration plasmatique d'hémoglobine inférieure à 7 g/dL en postpartum, ainsi qu'un quart des femmes ayant présenté une HPP avec une concentration d'hémoglobine inférieure à 6 g/dL n'étaient pas transfusées, alors qu'elles auraient dû l'être, eu égard aux recommandations.

Les quantités transfusées étaient inférieures à celles rapportées dans d'autres études sur l'HPP. Par exemple, dans une analyse de la cohorte LEMMoN (137), dont les données sont contemporaines de celles de l'essai Pithagore6 (2004-2006), la proportion de femmes transfusées de 4 CG ou plus dans un contexte d'HPP était de 0,6%, alors que dans notre population elle concernait 0,2% des accouchements. Le moindre recours à une transfusion sanguine importante est observé alors même que l'incidence de l'HPP sévère, jugée sur

d'autres marqueurs que la transfusion, semble supérieure (cf. Etude 1). Ceci suggère un abaissement des seuils transfusionnels appliqués en pratique clinique dans l'HPP en France par rapport aux recommandations. Inversement, des études anglaise et américaine évoquent une tendance au recours excessif à la transfusion en obstétrique, avec des seuils plus élevés (131, 132). Il est vrai que globalement, la transfusion apparaît moins fréquente en France que dans les autres pays européens: le nombre de produits sanguins administrés par patient pour 1000 habitants en 2004 était de 40 en France, contre 73 en Allemagne et 89 au Danemark (138, 139). D'autre part, comme je l'ai précédemment rapporté, une prise en charge transfusionnelle insuffisante a déjà été soulignée dans une étude française sur la mortalité associée à l'anesthésie à partir de données datant de 1999 (123). Il semble donc que cette réticence à transfuser les patients soit spécifique à notre pays, marqué par « l'affaire du sang contaminé ». Dans la population obstétricale, cette « sous-transfusion » pourrait par ailleurs être également expliquée et amplifiée par une préoccupation importante des soignants envers le risque d'allo-immunisation maternelle, qui l'emporterait selon leur jugement sur les risques secondaires à une anémie aiguë chez des femmes jeunes. La réalisation d'une enquête qualitative sur l'opinion des soignants vis à vis de leurs pratiques transfusionnelles dans le contexte obstétrical serait un moyen d'approcher les facteurs à l'origine d'une telle attitude thérapeutique.

Nos résultats suggèrent donc un abaissement des seuils transfusionnels en France, alors même que l'incidence globale de la transfusion dans l'HPP est comparable à celles rapportées dans d'autres pays (11, 42, 140). Cette observation renforce également l'hypothèse de la sévérité plus importante de l'HPP en France, déjà émise à partir des résultats de la comparaison entre la France et le Canada sur les caractéristiques de l'HPP (cf. Etude 1).

Nous avons ensuite décrit les pratiques transfusionnelles chez les femmes ayant présenté une HPP et qui ont été transfusées précocement en CG dans les 12 premières heures suivant le diagnostic (transfusion précoce, n=426). Le choix de cette population permettait d'exclure de l'analyse les femmes transfusées secondairement en dehors du contexte d'une hémorragie active. En effet, nous voulions décrire les pratiques transfusionnelles dans l'HPP dans les situations où celles-ci faisaient partie intégrante de la prise en charge active de l'HPP. Parmi ces cas d'HPP avec transfusion précoce, 60% des femmes recevaient une combinaison de produits sanguins labiles, avec un ratio PFC/CG supérieur ou égal à 0,5 dans 84% des cas. L'administration de PFC et de CG dans un rapport élevé, compris entre 0,5 et 1 apparaît ainsi une pratique très répandue. Pourtant, il n'existe à ce jour pas de preuve formelle dans la

littérature d'un bénéfice à appliquer une telle stratégie transfusionnelle dans l'HPP, et les risques associés à ces pratiques en obstétrique n'ont pas été explorés.

Chez le patient traumatisé, de nombreuses études ont montré une réduction de la mortalité associée à la transfusion de PFC et de CG dans un rapport de 1 pour 1 (141-144). Mais ces résultats font l'objet d'une controverse, un biais de survie ne pouvant être éliminé compte tenu du caractère rétrospectif de ces études. Toutefois, devant l'abondance des preuves, avec notamment la publication des premières études prospectives (145, 146), et l'importance du bénéfice retrouvé en termes de mortalité chez le patient traumatisé, avec une réduction de plus de 50% des décès, les dernières recommandations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) sur la transfusion de PFC (119) ainsi que les recommandations européennes sur la prise en charge de la coagulopathie chez le patient traumatisé (147) considèrent que l'application d'une telle stratégie transfusionnelle est justifiée dans les contextes du choc hémorragique et de la transfusion massive quelle qu'en soit la cause. En ce qui concerne le contexte obstétrical, il n'existe qu'une seule étude publiée sur le sujet en 2013. Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique qui montre, à partir d'une population de 41 femmes transfusées en PFC et en CG, qu'un ratio PFC/CG $\geq 0,5$ est associé à une diminution significative du recours à des procédures interventionnelles invasives pour contrôler le saignement (148). On peut mentionner également l'étude plus ancienne d'Alexander et al. qui comparait la fréquence des complications secondaires à l'hypovolémie dans le contexte de l'HPP entre les parturientes transfusées en sang total - stratégie proche d'une transfusion avec un ratio PFC/CG égal à 1- et celles qui recevaient uniquement des CG (149). Dans cette étude rétrospective monocentrique, la fréquence des nécroses tubulaires aiguës était significativement diminuée chez les parturientes transfusées en sang total. Ainsi les données disponibles sur les ratios de produits sanguins dans la prise en charge transfusionnelle de l'HPP sont vraiment limitées et les résultats de niveau de preuve trop faible pour que l'on puisse en déduire des attitudes thérapeutiques.

La réalisation d'études prospectives et de plus large effectif, difficile du fait de la plus grande rareté de la transfusion dans le contexte de l'HPP qu'en traumatologie, serait pourtant nécessaire, compte tenu de la fréquence élevée en obstétrique de la transfusion de PFC et de CG dans un rapport élevé que nous avons observée. Cette tendance résulte sans aucun doute de l'analogie couramment faite par les cliniciens, comme par les experts, entre l'hémorragie en contexte traumatique et l'HPP (150). Certes, il existe des similitudes entre ces deux situations, en particulier le développement d'une coagulopathie, qui justifie cette stratégie de correction des troubles de l'hémostase par du PFC administré précocement et en quantité

élevée. Cependant, des divergences importantes existent également entre ces deux présentations : chez le patient traumatisé, l'hémorragie débute en dehors du contexte hospitalier, l'origine de l'hémorragie est souvent multiple et la nécessité d'une transfusion et en particulier d'une transfusion massive est plus fréquente que dans le contexte de l'HPP. Ces différences traduisent certainement une sévérité plus importante de l'hémorragie, avec un pronostic bien plus souvent péjoratif en traumatologie qu'en obstétrique. En effet, les taux de morbidité et de mortalité sont beaucoup plus élevés chez les polytraumatisés que dans l'HPP (151).

Par ailleurs, il faut garder à l'esprit que la transfusion de PFC peut s'accompagner de complications qui peuvent être graves. Il a été montré une augmentation significative du risque de syndrome de détresse respiratoire aiguë associée à l'administration de PFC (152), même en l'absence de transfusion massive (10 CG ou plus), situation qui concerne la majorité des cas d'HPP associées à une transfusion (153). De plus, une étude réalisée dans une cohorte de patients traumatisés rapportait une survie augmentée associée à une transfusion avec un ratio $PFC/CG \geq 0,5$ chez les hommes, mais pas chez les femmes (154). Enfin, il semblerait qu'au-delà du ratio PFC/CG , ce soit surtout la précocité de la transfusion en CG, en PFC et en plaquettes, permise grâce à l'application de protocoles de transfusion massive préétablis, qui contribuerait à améliorer le pronostic des patients (155-157). Il faut donc savoir rester prudent avant d'appliquer une stratégie transfusionnelle avec un ratio PFC/CG élevé en obstétrique. Au maximum, une telle stratégie peut-elle être envisagée dans les rares cas d'HPP très sévères qui nécessitent une transfusion massive.

Dans notre étude, 19% des femmes transfusées précocement recevaient du fibrinogène concentré. Or, comme pour le ratio élevé de PFC/CG , le niveau de preuve disponible sur l'utilisation du fibrinogène concentré dans le contexte de l'HPP est très faible puisqu'il n'existe que des cas cliniques isolés et des séries de cas sur le sujet (158). Cette stratégie ne repose encore actuellement principalement que sur des concepts théoriques. En effet, il est bien montré maintenant que le taux plasmatique de fibrinogène est un marqueur précoce de la sévérité d'une HPP (111-113). Ce résultat est très certainement à l'origine d'une utilisation de plus en plus fréquente du fibrinogène concentré dans le contexte de l'HPP, pourtant hors autorisation. Les RPC de 2004 mentionnaient uniquement que l'apport de fibrinogène concentré reste controversé dans le contexte de l'HPP (106). En effet, l'efficacité de la correction de ce taux abaissé par l'administration de fibrinogène concentré en termes d'amélioration du pronostic maternel n'a jamais été prouvée dans l'HPP. Jusqu'à présent,

seulement trois essais randomisés contrôlés ont montré un bénéfice en termes d'épargne transfusionnelle associé à l'administration de fibrinogène concentré (159-161). Ces essais sont tous de petite taille et ne concernent pas l'HPP mais la chirurgie programmée à risque hémorragique. De plus, quel que soit le contexte, les données concernant les complications potentielles associées à l'administration de fibrinogène, notamment thrombo-emboliques, sont quasiment inexistantes actuellement. Dans le contexte de l'HPP, un essai danois randomisé, l'essai « FIB-PPH », a été mis en œuvre pour évaluer l'effet d'une administration précoce de fibrinogène concentré versus placebo sur le recours à la transfusion (162). Dans cette étude multicentrique, les femmes présentant une HPP recevaient soit 2 g de fibrinogène concentré, soit un placebo, et ceci dès le diagnostic de l'hémorragie (définie par des pertes sanguines \geq 500 mL après un accouchement voie basse et \geq 1000 mL après une césarienne). L'efficacité du traitement précoce par fibrinogène concentré est évaluée dans cet essai principalement par la nécessité ou non de transfuser les patientes en CG. Les effets secondaires à type d'accidents thrombo-emboliques sont également colligés. Les inclusions sont terminées mais les résultats ne sont pas encore publiés. L'efficacité du fibrinogène dans les cas d'HPP sévère nécessitant une transfusion sanguine reste à être évaluée, ainsi que la dose et le moment optimaux d'administration.

Ainsi, devant le faible niveau de preuve disponible, les recommandations de l'ANSM publiées en 2012 sur la transfusion de PFC restent toujours prudentes quant à l'utilisation du fibrinogène concentré et considèrent que son emploi ne peut pas être actuellement recommandé. Elles suggèrent de n'utiliser cette stratégie qu'avec parcimonie en attendant que des études plus précises améliorent la connaissance sur l'efficacité et la sécurité de ce produit (119).

Dans notre étude, nous avons observé que les quantités totales médianes de CG et de PFC transfusées et les proportions de femmes recevant 10 CG ou plus (OR 5,2 IC 95% 2,1-12,8) ou traitées par des produits pro-hémostatiques (OR 3,5 IC 95% 1,1-11,2) étaient significativement plus élevées en cas d'HPP après un accouchement par voie basse instrumentale qu'en cas d'HPP après un accouchement par voie basse spontanée. De même, la chute maximale de la concentration d'hémoglobine et la proportion de procédures chirurgicales conservatrices d'hémostase étaient significativement plus importantes dans ce contexte par rapport aux autres voies d'accouchement.

Ces résultats évoquent des HPP plus fréquemment sévères dans le contexte de l'accouchement par voie basse instrumentale qu'après une autre voie d'accouchement. Cette sévérité de l'HPP après voie basse instrumentale pourrait apparaître d'emblée ou être liée à

des difficultés diagnostiques. En effet, il a été démontré que l'estimation visuelle des pertes sanguines était encore moins bonne en cas d'accouchement par voie basse instrumentale que par voie basse spontanée ou césarienne (18). Ceci pourrait entraîner un retard de diagnostic et donc de prise en charge de l'HPP, facteurs vraisemblablement impliqués dans la sévérité de l'HPP après un accouchement par voie basse instrumentale.

Par ailleurs, nous avons observé qu'en cas d'HPP associée à une transfusion précoce après accouchement par voie basse instrumentale, la cause dominante de l'HPP était constituée par les traumatismes de la filière, alors qu'il s'agissait de l'atonie utérine après une voie basse spontanée ou une césarienne. La cause traumatique de l'HPP après voie basse instrumentale pourrait également être impliquée dans la sévérité de l'HPP associée à ce mode d'accouchement. Ces observations renforcent la recommandation de réserver l'extraction instrumentale aux indications où un bénéfice maternel et/ou fœtal a été clairement démontré.

Nous avons pu étudier les pratiques transfusionnelles au sein d'une large population de femmes, dont les caractéristiques étaient comparables à celles de la population générale des parturientes en France, ce qui renforce la validité externe de nos résultats. D'autre part, nous disposions de données particulièrement détaillées sur les modalités transfusionnelles. Par exemple, le nadir de la concentration d'hémoglobine plasmatique était spécifié et était particulièrement informatif chez les femmes non transfusées en comparaison aux seuils transfusionnels classiquement recommandés. Le délai entre le diagnostic d'HPP et la première administration de CG était également disponible et permettait d'identifier des valeurs médianes élevées dans ce contexte, même si l'on ne pouvait distinguer le délai de prescription du délai de distribution des produits.

Cependant, certaines données d'intérêt manquaient dans notre étude sur les pratiques transfusionnelles. En particulier les données concernant l'organisation de la transfusion au niveau des maternités, comme la présence d'un centre transfusionnel sur place, d'un dépôt de sang, ou encore l'existence d'un protocole local de transfusion sont des éléments importants à considérer lorsqu'on s'intéresse aux pratiques transfusionnelles, mais que nous n'avons pas pu étudier faute de données disponibles. Egalement, manquaient certaines informations sur les pratiques transfusionnelles, telles que les éléments à l'origine des indications de transfusion de produits sanguins, en particulier les signes cliniques et la concentration d'hémoglobine mesurée juste avant le début de la transfusion en CG, la chronologie exacte des épisodes transfusionnels en dehors du premier, ou encore les délais entre le diagnostic d'HPP et la prescription de produits sanguins et entre la prescription et l'administration de ces produits.

Ce travail montre que la fréquence de transfusion dans le contexte de l'HPP en France est similaire à celles rapportées dans d'autres pays à niveau de ressources élevé, alors même qu'une proportion importante de parturientes présentant une anémie sévère n'étaient pas transfusées. Parallèlement, des pratiques transfusionnelles non recommandées dans l'HPP étaient fréquemment appliquées. Les causes et surtout les conséquences de ces défauts d'intégration des recommandations sur la transfusion dans la pratique clinique méritent d'être explorées.

AOGS MAIN RESEARCH ARTICLE

Transfusion practices in postpartum hemorrhage: a population-based study

MARIE-PIERRE BONNET^{1,2,3}, CATHERINE DENEUX-THARAUX^{1,2}, CORINNE DUPONT^{4,5},
RENE-CHARLES RUDIGOZ^{4,5} & MARIE-HELENE BOUVIER-COLLE^{1,2}

¹INSERM, UMR S953, Epidemiological Research Unit on Perinatal Health and Women's and Children's Health, Port Royal Maternity Unit, Cochin Teaching Hospital, Paris, ²UPMC Paris 06 University, UMR S953, Paris, ³Anesthesia and Critical Care Department, Cochin Teaching Hospital, AP-HP, Paris 05 René Descartes University, Paris, ⁴Aurore Perinatal Network, Croix Rousse Hospital, Lyon 1 University, Lyon, and ⁵Research Unit "Health, Individuals, Societies" (EA-SIS 4129), Lyon 2 Lumière University, Bron, France

Key words

Obstetrics, practices, postpartum hemorrhage, blood transfusion, postpartum anemia

Correspondence

Marie-Pierre Bonnet, INSERM UMR S953, Port Royal Maternity, 53, avenue de l'Observatoire, 75014 Paris, France. E-mail: marie-pierre.bonnet@inserm.fr

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflicts of interests.

Please cite this article as: Bonnet M-P, Deneux-Tharaux C, Dupont C, Rudigoz R-C, Bouvier-Colle M-H. Transfusion practices in postpartum hemorrhage: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92:404–413.

Received: 10 April 2012

Accepted: 26 November 2012

DOI: 10.1111/aogs.12063

Abstract

Objective. To describe transfusion practices and anemia in women with postpartum hemorrhage (PPH), according to the clinical context. **Design.** Population-based cohort study. **Setting.** A total of 106 French maternity units (146 781 deliveries, December 2004 to November 2006). **Population.** All women with PPH ($n = 9365$). **Methods.** Description of the rate of red blood cell (RBC) transfusion in PPH overall and compared with transfusion guidelines. **Main outcome measures.** Transfusion practices and postpartum anemia by mode of delivery and cause of PPH in women given RBCs within 12 h after PPH. **Results.** A total of 701 women received RBCs ($0.48 \pm 0.04\%$ of all women and $7.5 \pm 0.5\%$ of women with PPH). Half the women with clinical PPH and hemoglobin lower than 7.0 g/dL received no RBCs. In the group with clinical PPH and transfusion within 12 h ($n = 426$), operative vaginal delivery was associated with a larger maximal hemoglobin drop, more frequent administration of fresh-frozen plasma (FFP) and pro-hemostatic agents [odds ratio (OR) 3.54, 95% confidence interval (95% CI) 1.12–11.18], transfusion of larger volumes of RBCs and FFP, a higher rate of massive RBCs transfusion (OR 5.22, 95% CI 2.12–12.82), and more frequent use of conservative surgery (OR 3.2, 95% CI 1.34–7.76), compared with spontaneous vaginal delivery. **Conclusions.** The RBC transfusion for PPH was not given in a large proportion of women with very low hemoglobin levels despite guidelines to the contrary. Operative vaginal delivery is characterized by higher blood loss and more transfusions than spontaneous vaginal delivery.

Abbreviations: FFP, fresh frozen plasma; PPH, postpartum hemorrhage; RBC, red blood cell.

Introduction

Postpartum hemorrhage (PPH) is a common complication of delivery, the incidence of which has increased recently in several countries (1–4). PPH is associated with substantial maternal morbidity and mortality (5). In high-resource countries, PPH is the main obstetric reason for intensive care unit admission, and the rates of severe adverse outcomes after PPH, such as hysterectomy, have also increased (2,5). Progression from moderate to severe

Key Message

Blood transfusion for postpartum hemorrhage is given to one of every 200 women in France. Red blood cell transfusion for postpartum hemorrhage was not administered in a large proportion of women with low hemoglobin level, despite guidelines to the contrary. Operative vaginal delivery is characterized by higher blood loss and more transfusions than spontaneous vaginal delivery.

hemorrhage is probably dependent not only on individual characteristics of women and on the delivery situation, but also on factors related to health care (6). Transfusion is an important part of PPH management, especially ongoing hemorrhage. The goals of appropriate blood product transfusion are to maintain circulating blood volume and tissue oxygenation and to prevent or reverse coagulopathy. The lack of access to blood products can result in death of the mother (7). Better knowledge of transfusion practices in PPH may help to understand the impact on maternal outcomes.

Several studies have evaluated transfusion practices in women with PPH (3,8–15). However, these studies either used a single-centre retrospective design (8–11), and therefore had limited external validity, or relied on hospital discharge databases, which were not designed for clinical research (3,15). Transfusion practices were also described in recent nationwide prospective observational studies, but only as secondary outcomes, and in women requiring invasive second-line treatments for PPH (12–14). Information on transfusion practices is needed to identify situations associated with specific blood product needs and to understand the reasons for these specific needs. This information is also necessary to optimize health-care resource allocation and to improve PPH management.

Our objective was to describe transfusion practices and anemia in women with PPH in general and in subgroups by obstetric interventions in a large population-based cohort.

Material and methods

The source population was the cohort of women included in a cluster-randomized trial performed in 106 French maternity units grouped into six regional perinatal networks (16) and accounting for 20% of all deliveries in France. Among the 106 maternity units, 11% were in university hospitals, 56% were in non-teaching public hospitals, and 33% were in non-teaching private hospitals; 56% were level 1, 36% were level 2, and 8% were level 3. The annual number of deliveries was less than 500 in 14% of the maternity units, between 500 and 1500 in 46%, and greater than 1500 in 40%. Data were collected over 1 year in each unit during December 2004 to November 2006. The aim of the trial was to evaluate a multifaceted educational intervention for reducing the rate of severe PPH. As no significant differences in severe PPH rates were found between the groups (16), all participants were pooled in a single cohort of women with PPH.

In the trial, PPH was assessed clinically by the medical staff or defined as a greater than 2.0 g/dL decline in the

hemoglobin level. The clinical definition of PPH was blood loss greater than 500 mL or excessive blood loss prompting manual removal of the placenta or examination of the uterine cavity (or both). The antenatal hemoglobin level was determined in routine antenatal care during the last few weeks before delivery. Postpartum hemoglobin was the lowest hemoglobin found within 3 days of delivery (nadir of hemoglobin), whether the woman had been transfused before or not. It was neither measured routinely, nor as part of the study protocol. Instead, the decision was left to the clinicians. Birth attendants in each unit identified all women with PPH and reported them to the research team. A research assistant reviewed the delivery-suite logbook of each unit monthly. For each woman with a note of PPH, uterine cavity examination, or manual removal of the placenta, the obstetric ward file was reviewed to verify the diagnosis of PPH. During the study period, among 146 781 deliveries, 9365 (6.4%) were complicated by PPH, including 6660 (71.1%) diagnosed clinically and 2705 (28.9%) diagnosed only on a hemoglobin decline (Figure 1).

Women with PPH defined by a hemoglobin decline, but with no clinical diagnosis of PPH, did not receive specific acute care for PPH and were excluded. Our analysis was therefore restricted to women with clinical PPH requiring red blood cell (RBC) transfusion within 12 h after the diagnosis ($n = 426$). Indeed, this situation indicates significant acute PPH, where transfusion is an essential part of the management and can be lifesaving.

We looked at compliance with 2002 national French transfusion guidelines (17) and 2004 French guidelines on PPH management (18). These guidelines indicate that RBCs should be transfused when the hemoglobin level is <7.0 g/dL, especially in case of acute anemia. The hemoglobin concentration should be interpreted according to blood loss and vital signs and should be kept between 7.0 and 10.0 g/dL as long as the hemorrhage continues. RBC transfusion is usually unnecessary when the hemoglobin level is >10.0 g/dL (18). French transfusion guidelines are available on the websites of the French Society of Anesthesiology and the National College of Obstetricians and Gynecologists.

The following baseline characteristics were recorded: maternal age in years, body mass index as $\text{weight (kg)}/[\text{height (m)}]^2$, primiparity, previous PPH, previous cesarean section and multiple pregnancy, all handled as binary variables; gestational age; and prenatal hemoglobin level (g/dL). We also recorded the characteristics of the delivery: epidural or spinal analgesia/anesthesia (binary variable); mode of delivery in four categories (spontaneous vaginal delivery, operative vaginal delivery, cesarean section before labor, cesarean section during labor); birthweight (g), and postpartum hemoglobin measurement (binary variable).

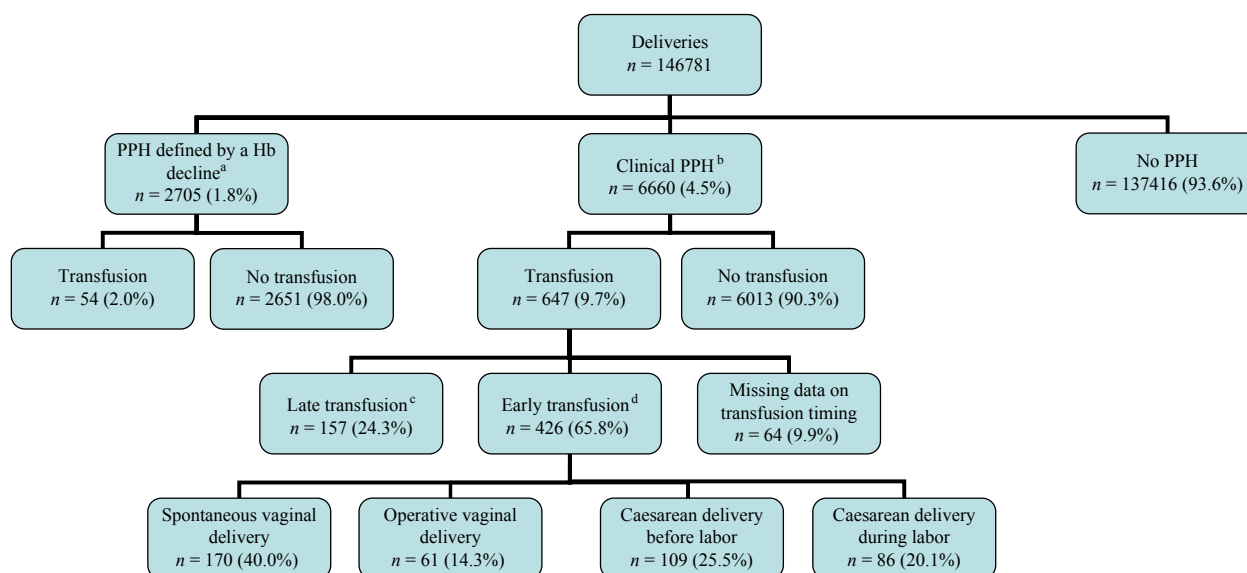


Figure 1. Study population. ^aPostpartum hemorrhage (PPH): defined only by a greater than 2 g/dL decline in the hemoglobin (Hb) level. ^bClinical PPH: defined as a blood loss greater than 500 mL or an excessive blood loss prompting manual removal of the placenta or examination of the uterine cavity (or both). ^cLate transfusion: defined as transfusion starting more than 12 h after PPH diagnosis. ^dEarly transfusion: defined as transfusion starting within the first 12 h after PPH diagnosis.

PPH was documented using the time from delivery to PPH as a continuous variable. The cause of PPH was recorded using five categories: coagulation disorders, trauma, abnormal placenta insertion, uterine atony or retained tissues, and unidentified cause. In PPH due to multiple causes, only one cause was recorded, in the order reported above.

Transfusion was studied during the whole postpartum hospital stay. We evaluated the nature of the blood product [RBC, fresh frozen plasma (FFP), platelets] or blood-derived product (fibrinogen concentrates), use of the RBC + FFP + Platelet + Fibrinogen combination, and massive transfusion (10 or more RBC units), all studied as binary variables. The transfused volume of each blood product (in units) and the fibrinogen dose (g) administered were studied as continuous variables. In women who received both RBC and FFP, the FFP/RBC ratio was calculated and analyzed both as a continuous variable and as a categorical variable (FFP/RBC ratio ≥ 0.5 and FFP/RBC ratio < 0.5). The administration of pro-hemostatic agents (recombinant activated factor VII, other synthetic coagulation factors, tranexamic acid, anti-thrombin III, aprotinin) was handled as a binary variable. Time from PPH diagnosis to initiation of RBC transfusion was analyzed as a continuous variable. Acute adverse events of transfusion were looked for specifically in the medical chart, where they were spontaneously reported.

Concerning blood loss severity, the nadir of hemoglobin and the greatest hemoglobin (g/dL) drop versus baseline were studied as continuous variables. Secondary disseminated intravascular coagulation, defined as a

coagulation disorder not present before the diagnosis of PPH (platelet count less than $50 \times 10^3 \text{ mm}^{-3}$, or prothrombin time less than 50%, or combination of platelet count between 50×10^3 and $100 \times 10^3 \text{ mm}^{-3}$ and/or prothrombin time between 50% and 65% and/or fibrinogen level less than 1 g/L), was studied as a binary variable. Components of the second-line management of PPH were handled as binary variables; these components included arterial embolization, conservative surgery (vascular ligation and/or uterine suture), hysterectomy, and intensive care unit admission.

Statistical analysis

The rate of blood transfusion was calculated for all deliveries and for all PPH cases during the study period, overall and according to the mode of diagnosis of PPH and to the mode of delivery (vaginal or cesarean delivery). We calculated the rates of hemoglobin measurements and of RBC transfusion among women with hemoglobin levels < 7.0 g/dL and among those with hemoglobin levels < 6.0 g/dL.

The characteristics of the women, pregnancies, and deliveries were compared between the clinical PPH with early transfusion group and the other women with clinical PPH (not transfused or transfused more than 12 h after PPH diagnosis). In the clinical PPH with early transfusion group, we compared transfusion practices according to mode of delivery and according to cause of PPH, separately in the women with vaginal delivery and cesarean section.

Normality plots were constructed to assess normality of distribution of continuous data. Categorical variables were compared using the chi-squared test or Fisher's exact test as appropriate. For continuous variables, parametric tests (unpaired *t*-test or analysis of variance followed by Bartlett's test) or non-parametric tests (Mann–Whitney test or Kruskal–Wallis test) were used as appropriate. Analyses were performed using STATA v10.1 software (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

The Sud Est III Institutional Review Board and the French Data Protection Authority approved this study (QH 04 2005). The ethics committee waived the requirement for informed consent.

Results

The RBC transfusion rate for PPH was $0.48 \pm 0.04\%$ overall, $0.34 \pm 0.03\%$ after vaginal delivery ($n = 117\ 606$), and $1.03 \pm 0.11\%$ after cesarean delivery ($n = 29\ 175$). PPH with transfusion of at least four RBC units occurred in 0.17% of deliveries. The 701 recipients of RBC transfusions accounted for $7.5 \pm 0.5\%$ of women with PPH ($n = 9365$), 5.5% of women with PPH after vaginal birth and 14.4% of women with PPH after cesarean delivery. The RBC transfusion rate was $9.7 \pm 0.7\%$ ($n = 647$) among women with clinically diagnosed PPH ($n = 6660$) (Figure 1).

Transfusions of RBC were given to less than half of the women with clinical PPH and hemoglobin levels <7.0 g/dL and to three-quarters of women with clinical PPH and hemoglobin levels <6.0 g/dL (Table 1). Five transfusion-related adverse events were recorded. Only one was severe,

with pulmonary edema requiring intensive care unit admission.

Of the 647 women with clinical PPH who required RBC transfusions, 426 (65.8%) received RBCs within 12 hours of the diagnosis (clinical PPH with early transfusion group) and 157 (24.3%) received RBCs later. In the remaining 64 (9.9%) women, the time from PPH diagnosis to RBC transfusion was unknown. Women with early transfusion were significantly older and had significantly lower prenatal hemoglobin, higher prevalence of previous PPH, previous cesarean section, multiple pregnancy, cesarean delivery, as well as lower gestational age at delivery and lower birthweight than the other women with clinical PPH (Table 2).

In women with clinical PPH and early transfusion ($n = 426$), more than half received a combination of blood products (Table 3). In women with PPH after operative vaginal delivery, the median volumes of RBC and FFP units transfused were larger compared with the women with spontaneous vaginal delivery ($p = 0.001$ for RBC and $p = 0.004$ for FFP). Overall, 11% of the women with PPH after a vaginal delivery received 10 or more RBC units, and receiving 10 or more RBC units was significantly more common after operative than after spontaneous vaginal delivery ($p < 0.001$, odds ratio 5.22, 95% confidence interval 2.12–12.82). The use of pro-hemostatic agents was significantly more common in the operative vaginal delivery group ($p = 0.04$ between spontaneous and operative vaginal delivery, odds ratio 3.54, 95% confidence interval 1.12–11.18), with five of the nine women who received recombinant activated factor VII included in this group.

The maximal hemoglobin drop was significantly greater after operative than after spontaneous vaginal delivery ($p = 0.003$), as was the rate of conservative surgical procedures ($p = 0.006$, odds ratio 3.22, 95% confidence interval 1.34–7.76) (Table 4).

Uterine atony or retained tissues were the most common causes of PPH overall (47.4%) and in case of vaginal or cesarean delivery. The distribution of PPH causes significantly differed between vaginal and cesarean deliveries, abnormal placentation and coagulation disorders being more frequent in cesarean delivery. Among vaginal delivery, the distribution of PPH causes differed significantly between spontaneous and operative vaginal deliveries ($p = 0.002$). In operative vaginal delivery, trauma was the leading cause of PPH requiring transfusion within the first 12 h in 42.6%.

In PPH after vaginal delivery, coagulation disorders and abnormal placentation were associated with the highest rates of combined blood products transfusion and of massive transfusion, the largest blood product volumes, the greatest maximal hemoglobin drops, and the highest

Table 1. Hemoglobin measurements and red blood cell transfusion in women with postpartum hemorrhage.

	Clinical PPH ($n = 6660$)	Clinical PPH and Hb <7.0 g/dL ($n = 858$) ^a	Clinical PPH and Hb <6.0 g/dL ($n = 289$) ^a
Postpartum Hb measurements, n (%)	5776 (86.7)	858 (100)	289 (100)
RBC transfusion, n (%)	647 (9.7)	423 (49.3)	219 (75.8)
Nadir of hemoglobin in case of RBC transfusion (g/dL), mean (SD)	6.6 (± 1.4)	5.8 (± 0.8)	5.2 (± 0.7)
Number of RBC units transfused, median (IQR)	3 (2–5)	3 (2–5)	3 (2–6)

^aLowest hemoglobin level measured during the three first postpartum days, whether the women were transfused or not previously.

Hb, hemoglobin; IQR, interquartile range; PPH, postpartum hemorrhage; RBC, red blood cells; SD, standard deviation.

Table 2. Characteristics and obstetric factors in women with postpartum hemorrhage, with and without early transfusion^a.

Population characteristics	PPH with early RBC transfusion (<i>n</i> = 426) ^a	Other clinical PPH (<i>n</i> = 170) ^b	<i>p</i> -value
Women and pregnancies			
Maternal age (years), <i>n</i> (%)			
<25	65 (15.3)	970 (15.7)	0.009
25–35	257 (60.3)	4062 (65.8)	
>35	104 (24.4)	1137 (18.4)	
Body mass index (kg/m ²), <i>n</i> (%)			
≤ 18	22 (5.2)	284 (4.6)	0.29
19–25	255 (59.9)	3837 (62.2)	
26–30	55 (12.9)	848 (13.8)	
>30	25 (5.9)	415 (6.7)	
Primiparous, <i>n</i> (%)	173 (40.6)	3130 (50.7)	<0.001
Prior PPH, <i>n</i> (%)	29 (6.8)	287 (4.7)	0.04
Prior cesarean delivery, <i>n</i> (%)	70 (16.4)	554 (9.0)	<0.001
Multiple pregnancy, <i>n</i> (%)	33 (7.8)	216 (3.5)	<0.001
Prenatal Hb level (g/dL), mean (SD)	11.5 (±1.4)	12.0 (±1.2)	<0.001
Labor and delivery			
Gestational age < 37 weeks, <i>n</i> (%)	59 (13.8)	394 (6.4)	0.0001
Mode of delivery, <i>n</i> (%)			
Vaginal delivery	231 (54.2)	5345 (86.6)	<0.001
Spontaneous vaginal delivery	170 (73.6)	4147 (77.6)	
Operative vaginal delivery	61 (26.4)	1198 (22.4)	
Cesarean delivery	195 (23.1)	824 (13.4)	
Cesarean delivery before labor	109 (55.9)	439 (53.3)	
Cesarean delivery during labor	86 (44.1)	385 (46.7)	
Epidural or spinal analgesia/anesthesia, <i>n</i> (%)	336 (78.9)	4984 (80.8)	0.51
Birthweight (g), mean (SD)	3236 (±704)	3377 (±568)	<0.001
Time from delivery to PPH diagnosis, median (IQR)	12 min (2–45)	15 min (9–30)	0.08

Data on transfusion timing was lacking for 64 cases of clinical postpartum hemorrhage, who were not included in the comparison. Data were missing for less than 5% of transfused women, except for body mass index (12.9%).

^aWomen with transfusion started within first 12 h following the diagnosis of clinical postpartum hemorrhage.

^bOther women with clinical PPH (not transfused or with transfusion started more than 12 h after PPH diagnosis).

Abbreviations: Hb, hemoglobin; IQR, interquartile range; PPH, postpartum hemorrhage; RBC, red blood cell; SD, standard deviation.

disseminated intravascular coagulation rate (see Supporting Information, Table S1). In PPH after cesarean delivery, these two causes were associated with larger RBC volumes, larger FFP volumes, and higher rates of massive transfusion (see Supporting Information, Table S2).

Discussion

This study shows that one woman in every 200 who delivered, received an RBC transfusion for PPH in France. Omission of RBC transfusion for PPH, in contradiction of French transfusion guidelines, was observed in a large proportion of women with low hemoglobin level. In women with early RBC transfusion, operative vaginal delivery was associated with a higher rate of FFP transfusion, larger volumes of blood products, higher rate of massive transfusion, and greater severity of hemorrhage than spontaneous vaginal delivery.

The RBC transfusion rates we report are consistent with findings from several previous studies (2,15,19,20).

In a population-based retrospective study from the USA, the overall RBC transfusion rate in the obstetric population was 0.48% (1994–2004) (20). Another retrospective population-based cohort study from Canada reported a national rate of PPH with RBC transfusion of 0.39%, without any significant change over time during the study period (1991–2004) (2). In a prospective cohort study performed in several hospitals from Uruguay and Argentina, the rate of transfusion for PPH after vaginal birth was 0.35% (19). A recent population-based Danish study from Holm *et al.* (15) reported an RBC transfusion rate of 1.92% of all deliveries. This higher rate may to some extent be a result of the inclusion of all cases of RBC transfusion given within 7 days of delivery—whether related to PPH or to other causes of postpartum anemia, or a different blood transfusion strategy.

Our data have documented omission of RBC transfusion in a significant proportion of women with PPH whose hemoglobin levels were lower than the recommended trigger. These results suggest that under-transfu-

Table 3. Transfusion characteristics by mode of delivery in women with postpartum hemorrhage and early transfusion^a.

	Total (n = 426)	Spontaneous vaginal delivery (n = 170; 40.0%)	Operative vaginal delivery (n = 61; 14.3%)	Cesarean delivery before labor (n = 109; 25.5%)	Cesarean delivery during labor (n = 86; 20.1%)	p-value ^b
RBC only	168 (39.4)	65 (38.2)	17 (27.9)	46 (42.2)	40 (46.5)	0.13
FFP	248 (58.1)	102 (60.0)	44 (72.1)	59 (54.1)	43 (50.0)	0.04
Fibrinogen	83 (19.5)	31 (18.2)	12 (19.7)	23 (21.1)	17 (19.8)	0.95
Platelets	52 (12.2)	18 (10.6)	13 (21.3)	15 (13.8)	6 (7.0)	0.06
RBC + FFP + Platelets + Fibrinogen	32 (7.5)	14 (8.2)	8 (13.1)	7 (6.4)	3 (3.5)	0.17
Median transfused quantity (IQR)						
RBC (units)	3 (2–6)	3 (2–5)	4 (3–9)	3 (2–6)	4 (2–5)	0.01
FFP (units)	4 (2–6)	3 (2–4)	4 (2–6)	4 (3–6)	3 (2–4)	0.004
Fibrinogen (g)	3 (3–4.5)	3 (1.5–4.5)	3 (3–7.5)	4 (3–5.5)	3 (2–4.5)	0.37
Platelets (units)	1 (1,2)	1 (1,2)	1 (1,2)	1 (1,2)	2 (1,2)	0.39
≥ 10 RBC units	46 (10.8)	10 (5.9)	15 (24.6)	16 (14.7)	5 (5.8)	<0.001
FFP/RBC						
Median (IQR)	0.8 (0.5–1)	0.7 (0.6–1)	0.8 (0.5–1)	0.8 (0.6–1)	0.6 (0.5–1)	0.38
FFP/RBC ≥ 0.5	209 (84.3)	85 (83.3)	39 (88.6)	52 (88.1)	33 (76.7)	0.36
Median time from PPH diagnosis to RBC administration, hours (IQR)	2 h 18 min (1 h 18 min to 3 h 54 min)	2 h 30 min (1 h 24 min to 4 h 18 min)	2 h 12 min (1 h 18 min to 3 h 48 min)	2 h 00 min (48 min to 3 h 36 min)	2 h 12 min (1 h 06 min to 3 h 48 min)	0.12
Use of pro-hemostatic agents	17 (4.0)	6 (3.5)	7 (11.5)	2 (1.8)	2 (2.3)	NA

Data are number of women (%) unless otherwise specified.

^aWomen with transfusion started within first 12 h following the diagnosis of clinical postpartum hemorrhage.

^bTest for comparison across the four groups.

Abbreviations: FFP, fresh frozen plasma; IQR, interquartile range; NA, not applicable; PPH, postpartum hemorrhage; RBC, red blood cells.

Table 4. Complications and interventions by mode of delivery in women with postpartum hemorrhage and early transfusion^a.

	Total (n = 426)	Spontaneous vaginal delivery (n = 170; 40.0%)	Operative vaginal delivery (n = 61; 14.3%)	Caesarean delivery before labor (n = 109; 25.5%)	Caesarean delivery during labor (n = 86; 20.1%)	p-value ^b
Mean maximal Hb drop (g/dL) (SD)	4.7 (1.9)	4.6 (1.8)	5.6 (2.0)	4.1 (1.9)	4.8 (1.8)	<0.001
Secondary DIC	110 (25.8)	42 (24.7)	19 (31.2)	22 (20.2)	27 (31.4)	0.23
Embolization	106 (24.9)	49 (28.8)	19 (31.2)	22 (20.2)	16 (18.6)	0.12
Conservative surgery	58 (13.6)	12 (7.1)	12 (19.7)	23 (21.1)	11 (12.8)	0.004
Hysterectomy	64 (15.0)	23 (13.5)	13 (21.3)	23 (21.1)	5 (15.0)	0.01
ICU admission	180 (42.3)	64 (37.7)	33 (54.1)	45 (41.3)	38 (44.2)	0.16

Data are number of women (%).

^aWomen with transfusion started within first 12 h following the diagnosis of clinical postpartum hemorrhage.

^bTest for comparison across the four groups.

Abbreviations: DIC, disseminated intravascular coagulation; Hb, hemoglobin; ICU, intensive care unit; SD, standard deviation.

sion may exist in this context. Moreover, our results suggest that women with PPH in our study may have received smaller volumes of RBCs compared with those in the LEMMoN study, a recent nationwide study of severe acute maternal morbidity performed in the Netherlands (21). In this study, PPH with transfusion of at least four RBC units occurred for 0.6% of deliveries, three

times more frequently than in our study. Failure to recognize severe hemorrhage may result in less frequent RBC transfusion. Omission of RBC transfusion for PPH with low hemoglobin level and small RBC volumes was also found in a previous study of maternal death secondary to PPH in France, where they certainly contributed to the fatal result (7). In contrast, a trend towards over-transfusion

of women has been reported in the USA (8), the UK (9) and the Netherlands (22). That the RBC transfusion rate in our study was comparable to that in other countries despite omission of transfusion for PPH with low hemoglobin level may also be a result of more severe PPH in our population. Variation in management of labor and delivery, and delayed initiation of PPH treatment, as well as place of delivery, have been shown to influence the risk of severe blood loss in women with PPH (6). The low transfusion threshold in France may be ascribable to greater concern among physicians about the risk of maternal alloimmune reactions compared with the risk of acute anemia in women who usually have no history of cardiovascular disease. In addition, the human immunodeficiency virus epidemic probably made a major contribution to the persistent reluctance to use blood transfusion in France (23). The impacts of a low hemoglobin trigger for RBC transfusion on women's health has to be evaluated, to determine if transfusion guidelines should be followed or if the physicians' attitudes are justified.

In our study, almost 20% of the women with PPH and early RBC transfusion received fibrinogen concentrates. This proportion appears to be high considering the absence of scientific evidence for an efficacy of this treatment. The use of fibrinogen concentrates could have been influenced by results from experimental laboratory and animal studies that strongly suggested a potent hemostatic effect of fibrinogen substitution (24,25), and from few observational studies. Virally inactivated fibrinogen concentrate offers rapid restoration of fibrinogen levels, with a small volume infusion and minimal preparation time (26). It is effective in treating patients with congenital hypofibrinogenemia (27), but there are very few reports of its use in obstetric hemorrhage. The 2004 French recommendations stated that the use of fibrinogen concentrates in PPH was controversial (18). Before recommending the early use of fibrinogen concentrates in PPH, prospective studies designed to assess its efficacy and tolerance, such as the FIB-TRIAL, are required (28).

Previous studies have shown that operative vaginal delivery is a risk factor for PPH (19,29,30). We also found that operative vaginal delivery is a risk factor for transfusion among women with PPH. Hemorrhage after operative vaginal delivery required larger blood product volumes compared with spontaneous vaginal delivery, as previously reported by James *et al.*, without any clear explanation (11). Decreased accuracy of visual blood loss assessment after operative vaginal delivery has been reported (31). Hence, delayed PPH management due to challenges in blood loss assessment, together with the high rate of secondary coagulopathy after operative vaginal delivery, as observed in our study, may contribute to increase blood loss severity in operative vaginal deliveries.

As previously reported, coagulation disorders and abnormal placenta insertion were associated with higher blood loss and more transfusion use than other causes of PPH (12,14,32). These findings suggest that, in the event of operative vaginal delivery, coagulopathy, or abnormal placenta insertion, very close monitoring of postpartum blood loss and of its consequences is particularly needed. Point-of-care tests for hemoglobin level and coagulation may be useful tools in these contexts (33).

Due to the paucity of data, transfusion guidelines for women with PPH are often derived from data and recommendations for trauma patients. We found several similarities in transfusion practices between trauma and obstetric patients: as with trauma patients, the number of RBC units transfused per woman varied widely; the FFP/RBC ratio in trauma patients was similar to that in our study (34), suggesting that transfusion practices for acute hemorrhage with coagulopathy may be comparable in trauma and PPH (35). Nevertheless, most of the studies of transfusion practices in trauma patients found considerably higher transfusion rates (45–55%) (34,36) and larger transfused volumes of RBC (36) than in our women with PPH. Morbidity and mortality rates due to hemorrhagic shock are higher in trauma patients than in women with PPH, with severe acute hemorrhage requiring aggressive transfusion therapy being more common among trauma patients than among women with PPH. Therefore, transfusion guidelines for trauma patients may be relevant only to women with excessive hemorrhage.

This study has several strengths. We used a large population-based cohort of women whose characteristics were comparable to those of the overall population of women delivering in France (37). Moreover, contemporary French guidelines on PPH management (38) and on transfusion in patients with acute hemorrhage (17) are similar to those from other high-resource countries (39,40), making international comparisons of transfusion practices possible. In the present study, the prospective identification of PPH cases and review of delivery-suite logbooks and computerized patient charts probably ensured a high ascertainment rate. Finally, we collected detailed data on transfusion practices in PPH. Three previous prospective population-based studies described transfusion practices but were confined to women with severe PPH requiring invasive second-line treatments such as uterine compression suture, pelvic vessel ligation, interventional radiological techniques (12,13), and/or hysterectomy (13,14), which limited the total number of transfused women included. Moreover, in these studies, data on transfusion practices were limited, with no information on the FFP/RBC ratio, time from PPH diagnosis to transfusion, or use of fibrinogen, although these items may have a significant impact on maternal outcome (23,41).

This study has some limitations. The hemoglobin trigger for RBC transfusion was not directly available in the collected data. However, it could be indirectly assessed through the postpartum nadir of hemoglobin, especially among women who were not transfused. Indeed, the absence of RBC transfusion in a great proportion of women with hemoglobin nadir <7 g/dL—the level recommended as a trigger for RBC transfusion—suggests that the actual hemoglobin trigger for RBC transfusion is frequently lower than recommended. Importantly, this trigger should be interpreted in conjunction with the clinical context. Hence, transfusion requirements differ between women with stable anemia and those with acute hemorrhage. In the event of active hemorrhage, clinical symptoms of acute anemia should be given more weight than the hemoglobin trigger. Consequently, using only the hemoglobin to select women for transfusion may be overly restrictive. Nevertheless, most of the studies evaluating the appropriateness of RBC transfusion both in women with stable anemia and in those with acute hemorrhage relied on the hemoglobin value (42,43). Designing the original trial might have changed transfusion practices in PPH. However, as no significant differences were found between the two trial arms of the original trial regarding the rates of severe PPH and of blood transfusion, transfusion practices were probably not influenced by the original trial.

Conclusion

Omission of RBC transfusion for PPH in contrast to transfusion guidelines was found in a large proportion of women with a low hemoglobin level. The poor compliance may be explained by poor integration of transfusion guidelines into everyday practice, fear of transfusion complications, traditions in transfusion policy, or inappropriate transfusion guidelines. We need to evaluate the impact of deviations from transfusion guidelines and compare RBC transfusion with alternatives such as intravenous iron supplementation. Transfusion practices vary by mode of delivery and cause of PPH. Operative vaginal delivery, coagulation disorders, and abnormal placentation were characterized by higher blood loss and more transfusions.

Acknowledgments

The authors thank staff from the participating maternity units. We are also grateful to Dr Antoinette Wolfe MD for helping to prepare the manuscript.

Funding

The Pithagore6 project was funded by the French Ministry of Health under its Clinical Research Hospital

Program (contract no. 27–35). This study was supported by a doctoral grant from AXA Research Funds.

References

1. Ford JB, Roberts CL, Simpson JM, Vaughan J, Cameron CA. Increased postpartum hemorrhage rates in Australia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;98:237–43.
2. Joseph KS, Rouleau J, Kramer MS, Young DC, Liston RM, Baskett TF. Investigation of an increase in postpartum hemorrhage in Canada. *BJOG.* 2007;114:751–9.
3. Callaghan WM, Kuklina EV, Berg CJ. Trends in postpartum hemorrhage: United States, 1994–2006. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202:353 e1–6.
4. Lutonski J, Byrne B, Devane D, Greene R. Increasing trends in atonic postpartum hemorrhage in Ireland: an 11-year population-based cohort study. *BJOG.* 2011;119:306–14.
5. Knight M, Callaghan WM, Berg C, Alexander S, Bouvier-Colle MH, Ford JB, et al. Trends in postpartum hemorrhage in high resource countries: a review and recommendations from the International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009;9:55.
6. Driessen M, Bouvier-Colle MH, Dupont C, Khoshnood B, Rudigoz RC, Deneux-Tharaux C. Postpartum hemorrhage resulting from uterine atony after vaginal delivery: factors associated with severity. *Obstet Gynecol.* 2011;117:21–31.
7. Bonnet MP, Deneux-Tharaux C, Bouvier-Colle MH. Critical care and transfusion management in maternal deaths from postpartum hemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;158:183–8.
8. Butwick AJ, Aleshi P, Fontaine M, Riley ET, Goodnough LT. Retrospective analysis of transfusion outcomes in pregnant patients at a tertiary obstetric center. *Int J Obstet Anesth.* 2009;18:302–8.
9. Parker J, Thompson J, Stanworth S. A retrospective one-year single-centre survey of obstetric red cell transfusions. *Int J Obstet Anesth.* 2009;18:309–13.
10. Balki M, Dhumne S, Kasodekar S, Seaward G, Carvalho JC. Blood transfusion for primary postpartum hemorrhage: a tertiary care hospital review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008;30:1002–7.
11. James AH, Paglia MJ, Gernsheimer T, Grotegut C, Thames B. Blood component therapy in postpartum hemorrhage. *Transfusion.* 2009;49:2430–3.
12. Kaye G, Kurinczuk J, Alfirevic Z, Spark P, Brocklehurst P, Knight M. Specific second-line therapies for postpartum hemorrhage: a national cohort study. *BJOG.* 2011;118:856–64.
13. Zwart JJ, Dijk PD, van Roosmalen J. Peripartum hysterectomy and arterial embolization for major obstetric hemorrhage: a 2-year nationwide cohort study in the Netherlands. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202:150 e1–7.
14. Knight M. Peripartum hysterectomy in the UK: management and outcomes of the associated hemorrhage. *BJOG.* 2007;114:1380–7.

15. Holm C, Langhoff-Roos J, Petersen K, Norgaard A, Diness B. Severe postpartum hemorrhage and mode of delivery: a retrospective cohort study. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2012;119:596–604.
16. Deneux-Tharaux C, Dupont C, Colin C, Rabilloud M, Touzet S, Lansac J, et al. Multifaceted intervention to decrease the rate of severe postpartum hemorrhage: the PITHAGORE6 cluster-randomised controlled trial. *BJOG*. 2010;117:1278–87.
17. Agence française de sécurité sanitaire des produits santé. Transfusion de globules rouges en situation d'urgence hémorragique, d'anesthésie et de réanimation-recommandations de bonne pratique. Saint Denis: AFSSAPS, 2002.
18. Boulay G, Hamza J. [Anesthetic practices in patients with severe postpartum hemorrhage with persistent or worsening bleeding]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2004;33:4S80–4S8.
19. Sosa CG, Althabe F, Belizan JM, Buekens P. Risk factors for postpartum hemorrhage in vaginal deliveries in a Latin-American population. *Obstet Gynecol*. 2009;113:1313–19.
20. Kuklina EV, Whiteman MK, Hillis SD, Jamieson DJ, Meikle SF, Posner SF, et al. An enhanced method for identifying obstetric deliveries: implications for estimating maternal morbidity. *Matern Child Health J*. 2008;12:469–77.
21. Zwart JJ, Yazdani ST, Harvey MS, de Vries RR, van Roosmalen J. Underreporting of major obstetric hemorrhage in the Netherlands. *Transfus Med*. 2010;20:118–22.
22. So-Osman C, Cicilia J, Brand A, Schipperus M, Berning B, Scherjon S. Triggers and appropriateness of red blood cell transfusions in the postpartum patient – a retrospective audit. *Vox Sang*. 2009;98:65–9.
23. Lienhart A, Auroy Y, Pequignot F, Benhamou D, Warszawski J, Bovet M, et al. Survey of anesthesia-related mortality in France. *Anesthesiology*. 2006;105:1087–97.
24. Fries D, Krismer A, Klingler A, Streif W, Klima G, Wenzel V, et al. Effect of fibrinogen on reversal of dilutional coagulopathy: a porcine model. *Br J Anaesth*. 2005;95:172–7.
25. De Lorenzo C, Calatzis A, Welsch U, Heindl B. Fibrinogen concentrate reverses dilutional coagulopathy induced in vitro by saline but not by hydroxyethyl starch 6%. *Anesth Analg*. 2006;102:1194–200.
26. Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, Williams MD, et al. The rare coagulation disorders – review with guidelines for management from the United Kingdom Hemophilia Centre Doctors' Organisation. *Hemophilia*. 2004;10:593–628.
27. Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, Oswald E, Innerhofer P. Fibrinogen in craniostylosis surgery. *Anesth Analg*. 2008;106:725–31.
28. Wikkelsøe AJ, Afshari A, Stensballe J, Langhoff-Roos J, Albrechtsen C, Ekelund K, et al. The FIB-PPH trial: fibrinogen concentrate as initial treatment for postpartum hemorrhage: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2012;13:110.
29. Combs CA, Murphy EL, Laros RK Jr. Factors associated with postpartum hemorrhage with vaginal birth. *Obstet Gynecol*. 1991;77:69–76.
30. Magann EF, Evans S, Hutchinson M, Collins R, Howard BC, Morrison JC. Postpartum hemorrhage after vaginal birth: an analysis of risk factors. *Southern Med J*. 2005;98:419–22.
31. Stafford I, Dildy GA, Clark SL, Belfort MA. Visually estimated and calculated blood loss in vaginal and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:519 e1–7.
32. Al-Zirqi I, Vangen S, Forsen L, Stray-Pedersen B. Prevalence and risk factors of severe obstetric hemorrhage. *BJOG*. 2008;115:1265–72.
33. Huissoud C, Carrabin N, Audibert F, Levrat A, Massignon D, Berland M, et al. Bedside assessment of fibrinogen level in postpartum hemorrhage by thrombelastometry. *BJOG*. 2009;101:755–61.
34. Scalea TM, Bochicchio KM, Lumpkins K, Hess JR, Dutton R, Pyle A, et al. Early aggressive use of fresh frozen plasma does not improve outcome in critically injured trauma patients. *Ann Surg*. 2008;248:578–84.
35. Saule I, Hawkins N. Transfusion practice in major obstetric hemorrhage: lessons from trauma. *Int J Obstet Anesth*. 2011;21:79–83.
36. Maegele M, Lefering R, Paffrath T, Simanski C, Wutzler S, Bouillon B. Changes in transfusion practice in multiple injury between 1993 and 2006: a retrospective analysis on 5389 patients from the German Trauma Registry. *Transfus Med*. 2009;19:117–24.
37. Blondel B, Zeitlin J. Perinatal health: situation in France and in the other members of the European Union. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2009;38:103–5.
38. Goffinet F, Mercier F, Teyssier V, Pierre F, Dreyfus M, Mignon A, et al. Postpartum hemorrhage: recommendations for clinical practice by the CNGOF (December 2004). *Gynecol Obstet Fertil*. 2005;33:268–74.
39. The Task Force on Blood Component Therapy. Practice Guidelines for blood component therapy: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology*. 1996;84:732–47.
40. Murphy MF, Wallington TB, Kelsey P, Boulton F, Bruce M, Cohen H, et al. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *Br J Haematol*. 2001;113:24–31.
41. Bolliger D, Gorlinger K, Tanaka KA. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution. *Anesthesiology*. 2010;113:1205–19.
42. Jairath V, Barkun AN. Improving outcomes from acute upper gastrointestinal bleeding. *Gut*. 2012;61:1246–9.
43. Frank SM, Savage WJ, Rothschild JA, Rivers RJ, Ness PM, Paul SL, et al. Variability in blood and blood component

utilization as assessed by an anesthesia information management system. *Anesthesiology*. 2012;117:99–106.

Supporting information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

Table S1. Transfusion characteristics and blood loss severity according to the cause of postpartum hemorrhage in women with early transfusion (within 12 h of diagnosis of postpartum hemorrhage) after vaginal delivery.

Table S2. Transfusion characteristics and blood loss severity according to the cause of postpartum hemorrhage in women with early transfusion (within 12 h of diagnosis of postpartum hemorrhage) after cesarean delivery.

Synthèse et perspectives

Les travaux menés dans le cadre de cette thèse ont montré que l'incidence de l'HPP en France n'est pas plus élevée que dans d'autre pays à même niveau de ressources, mais que le recours à des traitements invasifs est sans doute plus fréquent, suggérant une incidence plus élevée de l'HPP sévère. Notre recherche s'est alors concentrée sur l'évaluation de l'adéquation de la prise en charge dans l'HPP, et plus particulièrement des pratiques d'anesthésie-réanimation. Nous avons ainsi pu montrer que, dans le contexte des décès maternels, plusieurs composantes de ces pratiques sont souvent inadéquates par rapport aux recommandations, en particulier au sein de la stratégie transfusionnelle. C'est pourquoi nous avons ensuite étudié plus précisément la prise en charge transfusionnelle dans une large population de femmes présentant une HPP. Ce dernier travail a mis en évidence un recours globalement insuffisant à la transfusion en concentrés globulaires par rapport aux recommandations. Inversement, des stratégies transfusionnelles dont l'efficacité n'est pas clairement prouvée, en particulier dans l'HPP, et qui donc ne sont pas recommandées, sont fréquemment appliquées.

Même si ces résultats sont essentiellement descriptifs et n'explorent pas directement le lien entre les pratiques observées et l'état de santé maternel, plusieurs conséquences peuvent en être tirées pour la pratique clinique.

Nous avons montré que dans l'HPP, le monitoring clinique et biologique, le maintien de l'anesthésie générale et la prise en charge transfusionnelle s'écartent souvent des recommandations actuelles.

Tout d'abord, il nous semble important que les soignants sachent que de tels écarts existent, afin qu'ils soient incités à évaluer leur propres pratiques, et si besoin en améliorer la conformité.

Ensuite, on pourra proposer des méthodes pour améliorer la mise en œuvre des recommandations concernées par les écarts observés. Habituellement sont distinguées les méthodes de diffusion et les méthodes d'encadrement (163). Parmi les méthodes de diffusion, sont décrites par ordre d'efficacité : la diffusion simple des recommandations, qui à elle seule est insuffisante (125) ; la diffusion par un leader d'opinion, d'impact variable ; la formation médicale continue ; l' *outreach visit* (intervention sous forme d'une ou plusieurs visites sur place par des experts auprès des soignants) ; et enfin les rappels au moment de la décision ou *reminders* (rappels des recommandations sous format papier ou électronique disponibles au moment de la prescription, posters affichés en salle de travail). Cette dernière méthode est

actuellement considérée comme la plus efficace de méthodes de diffusion pour la mise en œuvre de recommandations. Elle pourrait être plus développée pour la prise en charge d'anesthésie-réanimation dans l'HPP. Parmi les méthodes d'encadrement de mise en œuvre des recommandations, citons la revue par les pairs ou *peer review*, qui consiste à revoir de manière critique les événements sévères survenus, puis à transmettre les conclusions de cette analyse à l'équipe soignante.

Cependant l'efficacité de ces méthodes en obstétrique est peu connue, et on peut s'interroger sur leur validité dans le contexte de l'urgence obstétricale telle que l'HPP (164). Rappelons que l'essai Pithagore⁶ qui testait l'efficacité d'une intervention multifacette comprenant des *outreach visits*, des *reminders* et des *peer reviews*, n'a pas montré de différence en termes d'incidence d'HPP sévère par rapport à la diffusion passive des recommandations. Cependant, certaines pratiques de prise en charge précoce de l'HPP étaient améliorées par cette intervention (32). D'autres méthodes pourraient être plus adaptées, comme la technique de simulation qui pourrait aider à améliorer l'application des recommandations sur la prise en charge de l'HPP. Mais ceci reste encore à être démontré.

En France, les recommandations pour la pratique Clinique sur l'HPP datent de 2004 et font l'objet d'une actualisation en cours actuellement. L'utilisation des méthodes les plus efficaces pour la mise en œuvre de ces nouvelles recommandations doit être envisagée dès à présent afin d'éviter l'émergence de nouvelles inadéquations.

Dans le prolongement des résultats de cette thèse, deux questions de recherche nous paraissent intéressantes à explorer.

Premièrement, quelles sont les raisons de la non-intégration de ces recommandations dans la pratique clinique ? On peut évoquer des facteurs liés aux soignants, des facteurs liés à l'organisation des soins et enfin des caractéristiques des recommandations elles-mêmes.

Les inadéquations dans la prise en charge d'anesthésie-réanimation que nous avons mises en évidence semblent traduire une sous-estimation de la sévérité de l'HPP, avec des prises en charge qui seraient adaptées aux HPP non sévères mais souvent insuffisantes dans les HPP qui s'aggravent. Un défaut de connaissances des pratiques recommandées et le fait que les soignants soient rarement confrontés à la situation d'HPP grave pourraient expliquer cette sous-estimation de la sévérité de l'HPP et les inadéquations observées.

L'organisation locale des soins et la disponibilité insuffisante de moyens en termes de plateau technique mais aussi des ressources humaines, peuvent aussi être à l'origine des écarts aux

pratiques recommandées. Par exemple, la mise en condition des patientes avec mise en place d'une voie veineuse centrale et d'un cathéter artériel ne peut pas être envisagée si le nombre de soignants au sein de l'équipe d'anesthésie-réanimation est réduit. La présence ou non d'un service de réanimation sur place peut également influencer l'application des recommandations.

L'absence de preuves vis à vis de l'efficacité de la plupart des composantes recommandées au sein de la prise en charge d'anesthésie-réanimation de l'HPP, et en particulier transfusionnelle, constitue certainement aussi un frein à leur intégration dans la pratique clinique. De ce fait, des croyances et des attitudes particulières des soignants vis-à-vis de certains aspects de la prise en charge pourraient se développer et participer aux écarts de soins. On peut évoquer ce type de causes pour les écarts aux seuils transfusionnels. Dans ce domaine, le manque de preuves laisserait la place à la méfiance des soignants vis à vis de la transfusion.

Toutes ces hypothèses à l'origine des écarts de soins dans la prise en charge d'anesthésie-réanimation de l'HPP restent encore à être explorées, et ceci par des champs méthodologiques très divers, les approches qualitatives et quantitatives ayant toutes deux leur place dans ce domaine.

Le second axe de recherche qui nous semble importante à développer à partir de nos résultats est celui de l'étude de l'association entre la prise en charge d'anesthésie-réanimation, en particulier transfusionnelle, et l'aggravation de l'HPP et l'état de santé maternel. En effet, face aux écarts de soins que nous avons mis en évidence, et aux innovations thérapeutiques proposées dans le domaine de la transfusion, l'efficacité et la sécurité de certaines pratiques transfusionnelles dans le contexte de l'HPP nécessitent d'être explorées.

Au sein de la prise en charge transfusionnelle dans l'HPP, plusieurs expositions mériteraient d'être étudiées : l'utilisation de seuils transfusionnels abaissés, avec une stratégie transfusionnelle dite « restrictive » ; la transfusion de PFC et CG dans un ratio proche de 1 pour 1 ; et l'administration de fibrinogène concentré. Les caractéristiques organisationnelles de la transfusion, telles que la présence d'un site transfusionnel EFS agréé sur place ou d'un dépôt de produits sanguins et sa composition, l'utilisation d'un protocole écrit et multidisciplinaire de prise en charge transfusionnelle, ou encore l'anticipation de situations à risque hémorragique élevé avec mise en réserve de produits sanguins, n'ont pas été explorées dans cette thèse faute de données disponibles, mais leur association avec l'aggravation de l'HPP et l'état de santé maternel mériteraient certainement également d'être étudiée.

Pour caractériser l'HPP sévère dans l'étude de l'association entre les pratiques transfusionnelles et l'aggravation de l'HPP, les critères de jugement peuvent être de trois types : il peut s'agir de marqueurs des pertes sanguines, de marqueurs de complications maternelles sévères ou de marqueurs de prise en charge signant la sévérité de l'HPP. Les marqueurs des pertes sanguines peuvent être directs. Il s'agira alors de la quantité des pertes sanguines totale ou mesurée à un moment précis dans le déroulement des événements. Cependant le choix de ce critère est toujours limité par la difficulté d'évaluer et de mesurer de manière fiable les pertes sanguines dans le contexte de l'HPP, et encore plus de l'HPP sévère. C'est pourquoi des marqueurs indirects des pertes sanguines ont été proposés, comme le nadir ou la variation de la concentration plasmatique de l'hémoglobine ou de l'hématocrite, mais qui ne dépendent pas uniquement du saignement. Les marqueurs de complications maternelles pourraient être les défaillances d'organes, le plus souvent hématologique et rénale, et le décès maternel. Cependant du fait de la rareté de ces complications maternelles sévères, ce type de critère de jugement nécessite des populations de taille très importante, ce qui limite leur utilisation. Typiquement, la mortalité est un critère de jugement de choix lorsqu'il s'agit d'étudier l'efficacité de la stratégie de la transfusion chez le patient traumatisé, mais elle est inapplicable dans l'HPP. Seule pourrait être envisagée l'application d'un critère composite de morbi-mortalité maternelle, et uniquement dans une étude avec un large effectif. Pour le troisième type de critères de jugement, on peut proposer la quantité totale de produits transfusés par catégorie, la nécessité de transfusion massive (au-delà de 10 CG), le recours à des gestes d'hémostase invasifs (embolisation, suture utérine, ligatures vasculaires, hystérectomie, *packing* intra-abdominal), ou encore l'hospitalisation en réanimation et la durée totale de l'hospitalisation. Ces critères de jugement sont à la fois en rapport avec la sévérité du tableau, mais aussi avec les pratiques de prise en charge et les ressources disponibles, ce qui constitue leur principal défaut. Cependant ils restent les plus faciles à identifier et à mesurer, ce qui en fait les critères les plus utilisés dans le contexte de la sévérité liée à l'HPP.

Tous ces critères de jugement, quel que soit leur type, sont d'interprétation délicate car la prise en charge transfusionnelle et la survenue des événements liés à l'aggravation de l'HPP et de l'état maternel sont totalement intriquées et très difficiles à dissocier dans le temps. Par exemple, le nadir et la variation du taux d'hémoglobine ne peuvent être interprétés correctement que si le moment d'administration des CG par rapport à la mesure de ces variables et la quantité de CG transfusés peuvent être identifiés. Un moyen de contourner cette difficulté serait de fixer le moment d'évaluation de ces critères à une étape donnée ou à

un moment donné fixe dans l'évolution de l'HPP, qui serait identifiable chez toutes les femmes incluses. Ce type d'approche ne peut être envisagé qu'au sein d'études interventionnelles.

Effectivement, pour étudier le lien de causalité entre pratiques transfusionnelles et sévérité de l'HPP, deux type de design sont possibles : des essais randomisés contrôlés et des études observationnelles.

Des essais randomisés contrôlés restent indispensables pour pouvoir justifier de l'utilisation de stratégies transfusionnelles nouvelles dans l'HPP, car ils sont les seuls à pouvoir faire la preuve de leur efficacité. Des essais de ce type sont en cours de réalisation dans le domaine de la traumatologie, par exemple l'essai RETIC, qui compare l'administration de concentrés de facteurs de coagulation à celle de PFC sur la survenue d'une défaillance multiviscérale chez le patient traumatisé (*RETIC Trial*, NCT01545635). De même, des essais randomisés comparant l'utilisation de seuils transfusionnels différents ont été réalisés dans d'autres contextes hémorragiques, tels que le saignement actif d'origine gastro-intestinale haute (165).

A partir de ces essais randomisés réalisés dans d'autres contextes, il s'agirait dès à présent de réfléchir à des études de ce type pour évaluer l'efficacité de certains aspects de la prise en charge transfusionnelle dans l'HPP, tels que la transfusion de PFC et de CG dans un rapport 1 pour 1, et l'administration de fibrinogène concentré, d'autant plus que ces aspects sont de plus en plus appliqués actuellement sans avoir été validés au préalable de manière fiable.

Concernant l'utilisation du fibrinogène concentré dans l'HPP, une possibilité serait de comparer son efficacité par rapport à l'administration de fibrinogène uniquement par le biais de transfusion de PFC en utilisant la quantité totale de CG transfusée comme critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires liés à la prise en charge et la survenue de complications maternelles sévères.

La réalisation d'un essai randomisé comparant des seuils transfusionnels différents dans le contexte de l'HPP est plus délicate et ne pourrait être envisagée que dans une population de femmes sans comorbidités qui présenteraient une HPP bien tolérée du point de vue hémodynamique, et après exclusion des hémorragies massives.

Cependant, les essais randomisés dans le domaine de l'HPP sévère se heurtent aussi à des difficultés méthodologiques majeures qui expliquent la rareté de leur réalisation.

Premièrement, nous avons observé que les HPP nécessitant un recours à une prise en charge transfusionnelle ne concernent que 0,5% des accouchements. La proportion de femmes présentant une complication sévère suite à une HPP est également faible comme je l'ai rappelé auparavant. Du fait de cette faible incidence et de la rareté des complications sévères

secondaires à l'HPP, le recrutement des patientes ne peut s'envisager que sur une période prolongée et de façon multicentrique, afin de pouvoir inclure un nombre suffisant de cas et avoir la puissance nécessaire pour démontrer une différence significative en terme de morbidité maternelle sévère. Deuxièmement, le fait de randomiser des patientes entre un groupe traitement et un groupe placebo dans un contexte d'urgence thérapeutique se heurte à des difficultés d'ordre éthique. En effet, même si l'efficacité de la stratégie transfusionnelle étudiée n'est pas prouvée, le risque de retarder la mise en route d'un traitement potentiellement efficace dans le groupe placebo rend discutable la randomisation de telles patientes. Les rares études randomisées existant sur ce sujet et dans ce contexte étudient des modifications précoces de la stratégie transfusionnelle, qui ne retardent pas la prise en charge. Par exemple, l'essai randomisé « FIB-PPH » étudie l'efficacité de l'administration de fibrinogène concentré au moment du diagnostic de HPP, alors même qu'il existe peu d'arguments physiopathologiques en faveur de l'efficacité d'une administration précoce (162). De même la seule étude randomisée sur l'efficacité d'un traitement par facteur VII activé recombinant dans l'HPP, dont les résultats ne sont pas encore publiés, concerne l'administration de ce produit en cas d'échec de traitement d'une atonie utérine par sulprostone, alors qu'actuellement l'utilisation de cette molécule n'est suggérée qu'au stade où une hystérectomie d'hémostase est envisagée, étape beaucoup plus avancée dans la prise en charge de l'HPP (*rhuFVIIa in postpartum hemorrhage* NCT00370877).

Face aux difficultés de mise en œuvre d'essais randomisés sur la question, des études observationnelles sur l'association entre une stratégie transfusionnelle précise et l'aggravation de l'HPP sont totalement justifiées. Ce type d'étude présente en effet plusieurs avantages. A l'inverse des essais randomisés, les études observationnelles ont l'intérêt de permettre d'étudier de multiples aspects de la prise en charge transfusionnelle. De plus, dans les études observationnelles, la population et les pratiques sont celles du contexte réel. A l'inverse, dans les essais randomisés, la population d'étude peut être très sélectionnée en cas de critères d'inclusion restrictifs, et ne plus correspondre au contexte réel de soins. Cependant, les études observationnelles ont également des inconvénients. Contrairement aux essais randomisés, l'exhaustivité des cas est primordiale, ce qui explique en partie les aspects plus contraignants de ce type d'étude par rapport aux essais. L'étude de pratiques transfusionnelles dans l'HPP par des études observationnelles est également compliquée par l'existence d'un biais d'indication. Ce biais correspond dans ce cas au risque que les patientes transfusées soient les plus graves, ce qui fausserait l'interprétation de l'efficacité de cette prise en charge sur la sévérité de l'HPP. Enfin, un biais de confusion résiduel, secondaire à des

aspects non mesurés et qui par conséquent ne peuvent pas être pris en compte, ne peut jamais être totalement éliminé dans les études observationnelles.

Pour résumer, les études observationnelles constituent l'outil idéal pour générer des hypothèses nouvelles, mais elles ne permettent pas d'affirmer l'efficacité d'un traitement. Pour cela, des essais randomisés contrôlés restent nécessaires. Ainsi, ces deux types d'études possibles sont complémentaires et utiles pour explorer l'association entre prise en charge transfusionnelle et l'aggravation et la santé maternelle.

La réalisation d'études observationnelles de qualité sur le lien de causalité entre certaines pratiques transfusionnelles, telles que l'administration de fibrinogène concentré et la transfusion de CG et PFC dans un rapport élevé, et l'aggravation de l'HPP sont possibles à partir des données de l'essai Pithagore⁶, en prenant les mesures nécessaires pour minimiser les biais sus-cités. Ces analyses constituent les prochains projets de recherche que j'envisage de mettre en œuvre dans l'unité 953.

Ainsi j'ai eu la chance d'être accueillie dans l'unité U953 en tant que doctorante. Ce travail centré sur l'hémorragie du postpartum m'a permis de découvrir le monde de la recherche épidémiologique, et de mesurer l'importance de son retentissement sur ma pratique clinique quotidienne. Cette thèse a été l'occasion de mettre en commun directement nos compétences de chercheurs et de cliniciens. Plusieurs années après, je peux mesurer la richesse des collaborations multidisciplinaires entre épidémiologistes, obstétriciens et anesthésistes-réanimateurs au service de la santé des femmes, et j'espère pouvoir continuer à y prendre part.

Bibliographie

1. Ministère des Affaires sociales, de la Santé et de la Ville, Haut Comité de la Santé Publique. La sécurité et la qualité de la grossesse et de la naissance: Pour un nouveau plan périnatalité. Rennes: 1994.
2. Oh W, Merenstein G. Fourth edition of the Guidelines for Perinatal Care: summary of changes. *Pediatrics*. 1997 Dec;100(6):1021-2.
3. Lee SK. CPS statement: Levels of neonatal care. *Pediatrics and Child Health*. 2006 May/June;11(5):303-6.
4. Van Reempts P, Gortner L, Milligan D, Cuttini M, Petrou S, Agostino R, et al. Characteristics of neonatal units that care for very preterm infants in Europe: results from the MOSAIC study. *Pediatrics*. 2007 Oct;120(4):e815-25.
5. Atrash HK, Alexander S, Berg CJ. Maternal mortality in developed countries: not just a concern of the past. *Obstetrics and gynecology*. 1995 Oct;86(4 Pt 2):700-5.
6. Ronsmans C, Graham WJ, Lancet Maternal Survival Series steering g. Maternal mortality: who, when, where, and why. *Lancet*. 2006 Sep 30;368(9542):1189-200.
7. Saucedo M, Deneux-Tharaux C, Bouvier-Colle MH, French National Experts Committee on Maternal M. Ten years of confidential inquiries into maternal deaths in France, 1998-2007. *Obstetrics and gynecology*. 2013 Oct;122(4):752-60.
8. Driessen M, Bouvier-Colle MH, Dupont C, Khoshnood B, Rudigoz RC, Deneux-Tharaux C. Postpartum hemorrhage resulting from uterine atony after vaginal delivery: factors associated with severity. *Obstetrics and gynecology*. 2011 Jan;117(1):21-31.
9. Geller SE, Rosenberg D, Cox SM, Brown ML, Simonson L, Driscoll CA, et al. The continuum of maternal morbidity and mortality: factors associated with severity. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004 Sep;191(3):939-44.
10. Wen SW, Liu S, Marcoux S, Fowler D. Uses and limitations of routine hospital admission/separation records for perinatal surveillance. *Chronic Dis Can*. 1997;18(3):113-9.
11. Joseph KS, Rouleau J, Kramer MS, Young DC, Liston RM, Baskett TF. Investigation of an increase in postpartum haemorrhage in Canada. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2007 Jun;114(6):751-9.
12. Callaghan WM, Kuklina EV, Berg CJ. Trends in postpartum hemorrhage: United States, 1994-2006. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010 Apr;202(4):353 e1-6.
13. Dupont C, Rudigoz RC, Cortet M, Touzet S, Colin C, Rabilloud M, et al. [Frequency, causes and risk factors of postpartum haemorrhage: A population-based study in 106 French maternity units.]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. 2013 Jun 19.
14. World Health Organisation (WHO). The prevention and management of postpartum haemorrhage. Report of a technical Working group. Geneva: WHO, 1990.

15. Oyelese Y, Ananth CV. Postpartum hemorrhage: epidemiology, risk factors, and causes. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2010 Mar;53(1):147-56.
16. Newton M, Mosey LM, Egli GE, Gifford WB, Hull CT. Blood loss during and immediately after delivery. *Obstetrics and gynecology*. 1961 Jan;17:9-18.
17. Pritchard JA. Changes in the Blood Volume during Pregnancy and Delivery. *Anesthesiology*. 1965 Jul-Aug;26:393-9.
18. Stafford I, Dildy GA, Clark SL, Belfort MA. Visually estimated and calculated blood loss in vaginal and cesarean delivery. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008 Nov;199(5):519 e1-7.
19. Bose P, Regan F, Paterson-Brown S. Improving the accuracy of estimated blood loss at obstetric haemorrhage using clinical reconstructions. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2006 Aug;113(8):919-24.
20. Yoong W, Karavolos S, Damodaram M, Madgwick K, Milestone N, Al-Habib A, et al. Observer accuracy and reproducibility of visual estimation of blood loss in obstetrics: how accurate and consistent are health-care professionals? *Archives of gynecology and obstetrics*. 2010 Feb;281(2):207-13.
21. Rath WH. Postpartum hemorrhage--update on problems of definitions and diagnosis. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2011 May;90(5):421-8.
22. Nelson GH, Ashford C, Williamson R, Amburn SD. Method for calculating blood loss at vaginal delivery. *Southern medical journal*. 1981 May;74(5):550-2.
23. ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 76, October 2006: postpartum hemorrhage. *Obstetrics and gynecology*. 2006 Oct;108(4):1039-47.
24. Hofmeyr GJ, Mohlala BK. Hypovolaemic shock. Best practice & research *Clinical obstetrics & gynaecology*. 2001 Aug;15(4):645-62.
25. Calvert C, Thomas SL, Ronsmans C, Wagner KS, Adler AJ, Filippi V. Identifying regional variation in the prevalence of postpartum haemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2012;7(7):e41114.
26. Al-Zirqi I, Vangen S, Forsen L, Stray-Pedersen B. Prevalence and risk factors of severe obstetric haemorrhage. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2008 Sep;115(10):1265-72.
27. Scotland HCI. Scottish Confidential Audit of Severe Maternal Morbidity: reducing avoidable harm. 9th annual report. 2013.
28. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Prevention and management of postpartum haemorrhage. <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GT52PostpartumHaemorrhage0411.pdf>; 2009.

29. Khireddine I, Le Ray C, Dupont C, Rudigoz RC, Bouvier-Colle MH, Deneux-Tharaux C. Induction of labor and risk of postpartum hemorrhage in low risk parturients. *PloS one*. 2013;8(1):e54858.
30. Mehrabadi A, Hutcheon JA, Lee L, Liston RM, Joseph KS. Trends in postpartum hemorrhage from 2000 to 2009: a population-based study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2012;12:108.
31. Zwart JJ, Richters JM, Ory F, de Vries JI, Bloemenkamp KW, van Roosmalen J. Severe maternal morbidity during pregnancy, delivery and puerperium in the Netherlands: a nationwide population-based study of 371,000 pregnancies. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2008 Jun;115(7):842-50.
32. Deneux-Tharaux C, Dupont C, Colin C, Rabilloud M, Touzet S, Lansac J, et al. Multifaceted intervention to decrease the rate of severe postpartum haemorrhage: the PITHAGORE6 cluster-randomised controlled trial. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2010 Sep;117(10):1278-87.
33. Bonnar J. Massive obstetric haemorrhage. *Bailliere's best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2000 Feb;14(1):1-18.
34. Ford JB, Roberts CL, Simpson JM, Vaughan J, Cameron CA. Increased postpartum hemorrhage rates in Australia. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2007 Sep;98(3):237-43.
35. Bateman BT, Berman MF, Riley LE, Leffert LR. The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. *Anesthesia and analgesia*. 2010 May 1;110(5):1368-73.
36. Carroli G, Cuesta C, Abalos E, Gulmezoglu AM. Epidemiology of postpartum haemorrhage: a systematic review. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2008 Dec;22(6):999-1012.
37. Kramer MS, Berg C, Abenhaim H, Dahhou M, Rouleau J, Mehrabadi A, et al. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013 Jul 16.
38. Lutonski J, Byrne B, Devane D, Greene R. Increasing trends in atonic postpartum haemorrhage in Ireland: an 11-year population-based cohort study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2011 Dec 13;119(3):306-14.
39. Rossen J, Okland I, Nilsen OB, Eggebo TM. Is there an increase of postpartum hemorrhage, and is severe hemorrhage associated with more frequent use of obstetric interventions? *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2010 Oct;89(10):1248-55.
40. Mehrabadi A, Hutcheon JA, Lee L, Kramer MS, Liston RM, Joseph KS. Epidemiological investigation of a temporal increase in atonic postpartum haemorrhage: a population-based retrospective cohort study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2013 Jun;120(7):853-62.
41. Bais JM, Eskes M, Pel M, Bonsel GJ, Bleker OP. Postpartum haemorrhage in nulliparous women: incidence and risk factors in low and high risk women. *A Dutch*

population-based cohort study on standard (> or = 500 ml) and severe (> or = 1000 ml) postpartum haemorrhage. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2004 Aug 10;115(2):166-72.

42. Sosa CG, Althabe F, Belizan JM, Buekens P. Risk factors for postpartum hemorrhage in vaginal deliveries in a Latin-American population. *Obstetrics and gynecology*. 2009 Jun;113(6):1313-9.

43. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006 Apr 1;367(9516):1066-74.

44. Hogan MC, Foreman KJ, Naghavi M, Ahn SY, Wang M, Makela SM, et al. Maternal mortality for 181 countries, 1980-2008: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 5. *Lancet*. May 8;375(9726):1609-23.

45. Haeri S, Dildy GA, 3rd. Maternal mortality from hemorrhage. *Seminars in perinatology*. 2012 Feb;36(1):48-55.

46. Saucedo M, Deneux-Tharaux C, Bouvier-Colle MH, Le Comite national d'experts sur la mortalite m. [Maternal mortality in France, 2007-2009]. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*. 2013 Nov;42(7):613-27.

47. The Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer - 2003-2005. The Seventh Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. G L, editor. London: CEMACH; 2007.

48. Schutte JM, Steegers EA, Schuitemaker NW, Santema JG, de Boer K, Pel M, et al. Rise in maternal mortality in the Netherlands. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2010 Mar;117(4):399-406.

49. Mhyre JM. Maternal mortality. *Current opinion in anaesthesiology*. 2012 Jun;25(3):277-85.

50. Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, Henderson Z. Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstetrics and gynecology*. 2010 Dec;116(6):1302-9.

51. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, et al. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2011 Mar;118 Suppl 1:1-203.

52. Farquhar C, Sadler L, Masson V, Bohm G, Haslam A. Beyond the numbers: classifying contributory factors and potentially avoidable maternal deaths in New Zealand, 2006-2009. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011 Oct;205(4):331 e1-8.

53. Sentilhes L, Descamps P, Marpeau L. Has B-Lynch suture hidden long-term effects? Fertility and sterility. 2010 Sep;94(4):e62.

54. Poujade O, Grossetti A, Mougél L, Ceccaldi PF, Ducarme G, Luton D. Risk of synechiae following uterine compression sutures in the management of major postpartum

- haemorrhage. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2011 Mar;118(4):433-9.
55. Rathat G, Do Trinh P, Mercier G, Reyftmann L, Dechanet C, Boulot P, et al. Synechia after uterine compression sutures. *Fertility and sterility*. 2011 Jan;95(1):405-9.
 56. Goodnough LT, Levy JH, Murphy MF. Concepts of blood transfusion in adults. *Lancet*. 2013 May 25;381(9880):1845-54.
 57. Ozier Y, Hunt BJ. Against: Fibrinogen concentrate for management of bleeding: against indiscriminate use. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2011 Jan;9(1):6-8.
 58. Simpson E, Lin Y, Stanworth S, Birchall J, Doree C, Hyde C. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane database of systematic reviews*. 2012;3:CD005011.
 59. Sentilhes L, Gromez A, Clavier E, Resch B, Descamps P, Marpeau L. Long-term psychological impact of severe postpartum hemorrhage. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2011 Jun;90(6):615-20.
 60. AbouZahr C. Global burden of maternal death and disability. *British medical bulletin*. 2003;67:1-11.
 61. Zhang WH, Alexander S, Bouvier-Colle MH, Macfarlane A, Group M-B. Incidence of severe pre-eclampsia, postpartum haemorrhage and sepsis as a surrogate marker for severe maternal morbidity in a European population-based study: the MOMS-B survey. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2005 Jan;112(1):89-96.
 62. Zwart JJ, Dupuis JR, Richters A, Ory F, van Roosmalen J. Obstetric intensive care unit admission: a 2-year nationwide population-based cohort study. *Intensive care medicine*. 2010 Feb;36(2):256-63.
 63. Bouvier-Colle MH, Ould El Joud D, Varnoux N, Goffinet F, Alexander S, Bayoumeu F, et al. Evaluation of the quality of care for severe obstetrical haemorrhage in three French regions. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2001 Sep;108(9):898-903.
 64. Dupont C, Deneux-Tharaux C, Cortet M, Colin C, Touzet S, Rabilloud M, et al. [Practices for management of grave postpartum haemorrhage after vaginal delivery: a population-based study in 106 French maternity units]. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*. 2012 May;41(3):279-89.
 65. Della Torre M, Kilpatrick SJ, Hibbard JU, Simonson L, Scott S, Koch A, et al. Assessing preventability for obstetric hemorrhage. *American journal of perinatology*. 2011 Dec;28(10):753-60.
 66. Schmitz T, Tararbit K, Dupont C, Rudigoz RC, Bouvier-Colle MH, Deneux-Tharaux C, et al. Prostaglandin E2 analogue sulprostone for treatment of atonic postpartum hemorrhage. *Obstetrics and gynecology*. 2011 Aug;118(2 Pt 1):257-65.
 67. Lalonde A, International Federation of G, Obstetrics. Prevention and treatment of postpartum hemorrhage in low-resource settings. *International journal of gynaecology and*

obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2012 May;117(2):108-18.

68. World Health Organisation (WHO). Recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. Geneva: WHP, 2012.
69. Leduc D, Senikas V, Lalonde AB, Ballerman C, Biringer A, Delaney M, et al. Active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2009 Oct;31(10):980-93.
70. Goffinet F. [Postpartum hemorrhage: methods used and topics discussed]. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*. 2004 Dec;33(8 Suppl):4S7-4S8.
71. Bohlmann MK, Rath W. Medical prevention and treatment of postpartum hemorrhage: a comparison of different guidelines. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2013 Sep 5.
72. Begley CM, Gyte GM, Devane D, McGuire W, Weeks A. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane database of systematic reviews*. 2011 (11):CD007412.
73. Cotter AM, Amen Ness A, Tolosa JE. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group*. 2010.
74. Deneux-Tharaux C, Sentilhes L, Maillard F, Closset E, Vardon D, Lepercq J, et al. Effect of routine controlled cord traction as part of the active management of the third stage of labour on postpartum haemorrhage: multicentre randomised controlled trial (TRACOR). *Bmj*. 2013;346:f1541.
75. Blondel B, Kermarrec M. Enquête Nationale Périnatale 2010. Les naissances en 2010 et leur évolution depuis 2003. 2011.
http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Les_naissances_en_2010_et_leur_evolution_depuis_2003.pdf
76. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F, Coordination nationale des Enquetes Nationales P. [Trends in perinatal health in France between 1995 and 2010: Results from the National Perinatal Surveys]. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*. 2012 Apr;41(2):151-66.
77. Belghiti J, Kayem G, Dupont C, Rudigoz RC, Bouvier-Colle MH, Deneux-Tharaux C. Oxytocin during labour and risk of severe postpartum haemorrhage: a population-based, cohort-nested case-control study. *BMJ open*. 2011;1(2):e000514.
78. Diemert A, Ortmeyer G, Hollwitz B, Lotz M, Somville T, Glosemeyer P, et al. The combination of intrauterine balloon tamponade and the B-Lynch procedure for the treatment of severe postpartum hemorrhage. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012 Jan;206(1):65 e1-4.
79. Chan LL, Lo TK, Lau WL, Lau S, Law B, Tsang HH, et al. Use of second-line therapies for management of massive primary postpartum hemorrhage. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2013 Sep;122(3):238-43.

80. Kayem G, Kurinczuk JJ, Alfievic Z, Spark P, Brocklehurst P, Knight M. Specific second-line therapies for postpartum haemorrhage: a national cohort study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2011 Jun;118(7):856-64.
81. Zwart JJ, Dijk PD, van Roosmalen J. Peripartum hysterectomy and arterial embolization for major obstetric hemorrhage: a 2-year nationwide cohort study in the Netherlands. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010 Feb;202(2):150 e1-7.
82. Combs CA, Murphy EL, Laros RK, Jr. Factors associated with hemorrhage in cesarean deliveries. *Obstetrics and gynecology*. 1991 Jan;77(1):77-82.
83. Combs CA, Murphy EL, Laros RK, Jr. Factors associated with postpartum hemorrhage with vaginal birth. *Obstetrics and gynecology*. 1991 Jan;77(1):69-76.
84. Magann EF, Evans S, Chauhan SP, Lanneau G, Fisk AD, Morrison JC. The length of the third stage of labor and the risk of postpartum hemorrhage. *Obstetrics and gynecology*. 2005 Feb;105(2):290-3.
85. Al-Zirqi I, Vangen S, Forsen L, Stray-Pedersen B. Effects of onset of labor and mode of delivery on severe postpartum hemorrhage. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009 Sep;201(3):273 e1-9.
86. Blomberg M. Maternal obesity and risk of postpartum hemorrhage. *Obstetrics and gynecology*. 2011 Sep;118(3):561-8.
87. Fyfe EM, Thompson JM, Anderson NH, Groom KM, McCowan LM. Maternal obesity and postpartum haemorrhage after vaginal and caesarean delivery among nulliparous women at term: a retrospective cohort study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2012;12:112.
88. Palmsten K, Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF, Williams PL, Michels KB, Achtyes ED, et al. Use of antidepressants near delivery and risk of postpartum hemorrhage: cohort study of low income women in the United States. *Bmj*. 2013;347:f4877.
89. Kayem G, Kurinczuk J, Lewis G, Golightly S, Brocklehurst P, Knight M. Risk factors for progression from severe maternal morbidity to death: a national cohort study. *PloS one*. 2011;6(12):e29077.
90. Geller SE, Cox SM, Kilpatrick SJ. A descriptive model of preventability in maternal morbidity and mortality. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2006 Feb;26(2):79-84.
91. Upadhyay K, Scholefield H. Risk management and medicolegal issues related to postpartum haemorrhage. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2008 Dec;22(6):1149-69.
92. Bonnet MP, Basso O, Bouvier-Colle MH, Dupont C, Rudigoz RC, Fuhrer R, et al. Postpartum Haemorrhage in Canada and France: A Population-Based Comparison. *PloS one*. 2013;8(6):e66882.
93. Joseph KS, Fahey J, Canadian Perinatal Surveillance S. Validation of perinatal data in the Discharge Abstract Database of the Canadian Institute for Health Information. *Chronic Dis Can*. 2009;29(3):96-100.

94. Blondel B, Supernant K, Du Mazaubrun C, Breart G, pour la Coordination nationale des Enquetes Nationales P. [Trends in perinatal health in metropolitan France between 1995 and 2003: results from the National Perinatal Surveys]. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*. 2006 Jun;35(4):373-87.
95. Collège National des Obstétriciens et Gynécologues Français (CNGOF). L'épisiotomie, recommandations pour la pratique clinique. 2005.
http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/rpc_episio2005.pdf
96. Carroli G, Mignini L. Episiotomy for vaginal birth. *Cochrane database of systematic reviews*. 2009 (1):CD000081.
97. Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM. The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004 Sep;191(3):964-8.
98. Mocanu EV, Greene RA, Byrne BM, Turner MJ. Obstetric and neonatal outcome of babies weighing more than 4.5 kg: an analysis by parity. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2000 Oct;92(2):229-33.
99. Knight M, Callaghan WM, Berg C, Alexander S, Bouvier-Colle MH, Ford JB, et al. Trends in postpartum hemorrhage in high resource countries: a review and recommendations from the International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group. *BMC pregnancy and childbirth*. 2009;9:55.
100. Lousquy R, Morel O, Soyer P, Malartic C, Gayat E, Barranger E. Routine use of abdominopelvic ultrasonography in severe postpartum hemorrhage: retrospective evaluation in 125 patients. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011 Mar;204(3):232 e1-6.
101. Baskett TF. James Blundell: the first transfusion of human blood. *Resuscitation*. 2002 Mar;52(3):229-33.
102. Bromage PR. Continuous lumbar epidural analgesia for obstetrics. *Can Med Assoc J*. 1961 Nov 18;85:1136-40.
103. Papiernik E. [20 years of perinatal epidemiology. The clinician's viewpoint]. *Revue d'epidemiologie et de sante publique*. 1996 Nov;44(6):597-602.
104. Benhamou D, Ducloy-Bouthors AS. [Anaesthesia and obstetrics: the role of the French 1998 laws in childbirth safety]. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*. 2004 Feb;23(1):63-8.
105. Mignon A, Dreyfus M, Ozier Y. [Anesthesiologists at the initial stage of postpartum hemorrhage]. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*. 2004 Dec;33(8 Suppl):4S65-4S72.
106. Boulay G, Hamza J. [Anesthetic practices in patients with severe postpartum hemorrhage with persistent or worsening bleeding]. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*. 2004 Dec;33(8 Suppl):4S80-4S8.
107. Ahonen J, Stefanovic V, Lassila R. Management of post-partum haemorrhage. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2010 Nov;54(10):1164-78.

108. Gallos G, Redai I, Smiley RM. The role of the anesthesiologist in management of obstetric hemorrhage. *Seminars in perinatology*. 2009 Apr;33(2):116-23.
109. McLintock C, James AH. Obstetric hemorrhage. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2011 Aug;9(8):1441-51.
110. Plaat F. Anaesthetic issues related to postpartum haemorrhage (excluding antishock garments). *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2008 Dec;22(6):1043-56.
111. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2007 Feb;5(2):266-73.
112. Gayat E, Resche-Rigon M, Morel O, Rossignol M, Mantz J, Nicolas-Robin A, et al. Predictive factors of advanced interventional procedures in a multicentre severe postpartum haemorrhage study. *Intensive care medicine*. 2011 Nov;37(11):1816-25.
113. Cortet M, Deneux-Tharaux C, Dupont C, Colin C, Rudigoz RC, Bouvier-Colle MH, et al. Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. *British journal of anaesthesia*. 2012 Jun;108(6):984-9.
114. Huissoud C, Carrabin N, Audibert F, Levrat A, Massignon D, Berland M, et al. Bedside assessment of fibrinogen level in postpartum haemorrhage by thrombelastometry. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2009 Jul;116(8):1097-102.
115. Johansson PI, Stissing T, Bochsén L, Ostrowski SR. Thrombelastography and tromboelastometry in assessing coagulopathy in trauma. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2009;17:45.
116. Levrat A, Gros A, Rugeri L, Inaba K, Floccard B, Negrier C, et al. Evaluation of rotation thrombelastography for the diagnosis of hyperfibrinolysis in trauma patients. *British journal of anaesthesia*. 2008 Jun;100(6):792-7.
117. Roberts I, Evans P, Bunn F, Kwan I, Crowhurst E. Is the normalisation of blood pressure in bleeding trauma patients harmful? *Lancet*. 2001 Feb 3;357(9253):385-7.
118. Conclusions de la table ronde organisée par l'EFS sur le traitement des urgences transfusionnelles obstétricales. 2000. <http://www.hemovigilance-cncrh.fr/www2/Indicat/urgtransfobst.html>
119. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Transfusion de plasma thérapeutique: produits, indications. Actualisation 2012. 2012.
120. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) Transfusion de globules rouges homologues: produits, indications, alternatives. http://ansmsantefr/var/ansm_site/storage/original/application/67bca30279b4b95b00cf19ae44c3a8cepdf. 2002.
121. Situation temporairement acceptable, indications du facteur 7 activé recombinant dans le syndrome hémorragique en obstétrique. 2008.

122. Bonnet MP, Deneux-Tharaux C, Bouvier-Colle MH. Critical care and transfusion management in maternal deaths from postpartum haemorrhage. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2011 Oct;158(2):183-8.
123. Lienhart A, Auroy Y, Pequignot F, Benhamou D, Warszawski J, Bovet M, et al. Survey of anesthesia-related mortality in France. *Anesthesiology*. 2006 Dec;105(6):1087-97.
124. Deneux-Tharaux C, Dreyfus M, Goffinet F, Lansac J, Lemery D, Parant O, et al. [Prevention and early management of immediate postpartum haemorrhage: policies in six perinatal networks in France]. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*. 2008 May;37(3):237-45.
125. Lomas J, Anderson GM, Domnick-Pierre K, Vayda E, Enkin MW, Hannah WJ. Do practice guidelines guide practice? The effect of a consensus statement on the practice of physicians. *The New England journal of medicine*. 1989 Nov 9;321(19):1306-11.
126. Bonnet MP, Deneux-Tharaux C, Dupont C, Rudigoz RC, Bouvier-Colle MH. Transfusion practices in postpartum hemorrhage: a population-based study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2013 Apr;92(4):404-13.
127. Milman N. Postpartum anemia I: definition, prevalence, causes, and consequences. *Annals of hematology*. 2011 Nov;90(11):1247-53.
128. Beard JL, Hendricks MK, Perez EM, Murray-Kolb LE, Berg A, Vernon-Feagans L, et al. Maternal iron deficiency anemia affects postpartum emotions and cognition. *The Journal of nutrition*. 2005 Feb;135(2):267-72.
129. Perez EM, Hendricks MK, Beard JL, Murray-Kolb LE, Berg A, Tomlinson M, et al. Mother-infant interactions and infant development are altered by maternal iron deficiency anemia. *The Journal of nutrition*. 2005 Apr;135(4):850-5.
130. Francois A, Courtois F, College National des Gynecologues et Obsteticiens F, Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en S. [Management of blood products in the event of postpartum hemorrhage]. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*. 2004 Dec;33(8 Suppl):4S120-4S9.
131. Butwick AJ, Aleshi P, Fontaine M, Riley ET, Goodnough LT. Retrospective analysis of transfusion outcomes in pregnant patients at a tertiary obstetric center. *Int J Obstet Anesth*. 2009 Oct;18(4):302-8.
132. Parker J, Thompson J, Stanworth S. A retrospective one-year single-centre survey of obstetric red cell transfusions. *Int J Obstet Anesth*. 2009 Oct;18(4):309-13.
133. Balki M, Dhumne S, Kasodekar S, Seaward G, Carvalho JC. Blood transfusion for primary postpartum hemorrhage: a tertiary care hospital review. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2008 Nov;30(11):1002-7.
134. James AH, Paglia MJ, Gernsheimer T, Grotegut C, Thames B. Blood component therapy in postpartum hemorrhage. *Transfusion*. 2009 Nov;49(11):2430-3.

135. Holm C, Langhoff-Roos J, Petersen KB, Norgaard A, Diness BR. Severe postpartum haemorrhage and mode of delivery: a retrospective cohort study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2012 Apr;119(5):596-604.
136. Knight M, Ukoss. Peripartum hysterectomy in the UK: management and outcomes of the associated haemorrhage. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2007 Nov;114(11):1380-7.
137. Zwart JJ, Yazdani ST, Harvey MS, de Vries RR, van Roosmalen J. Underreporting of major obstetric haemorrhage in the Netherlands. *Transfusion medicine*. 2010 Apr;20(2):118-22.
138. Rouger P. [Evolution of transfusion risks over a 15-year period (1987-2002)]. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*. 2004 Nov;23(11):1102-6.
139. Rouger P. Transfusion medicine in Europe. *Transfusion clinique et biologique : journal de la Societe francaise de transfusion sanguine*. 2004 Feb;11(1):11-4.
140. Kuklina EV, Whiteman MK, Hillis SD, Jamieson DJ, Meikle SF, Posner SF, et al. An enhanced method for identifying obstetric deliveries: implications for estimating maternal morbidity. *Matern Child Health J*. 2008 Jul;12(4):469-77.
141. Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Repine T, Beekley AC, et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *The Journal of trauma*. 2007 Oct;63(4):805-13.
142. Brasel KJ, Vercruysse G, Spinella PC, Wade CE, Blackbourne LH, Borgman MA, et al. The association of blood component use ratios with the survival of massively transfused trauma patients with and without severe brain injury. *The Journal of trauma*. 2011 Aug;71(2 Suppl 3):S343-52.
143. Maegele M, Lefering R, Yucel N, Tjardes T, Rixen D, Paffrath T, et al. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury*. 2007 Mar;38(3):298-304.
144. Rowell SE, Barbosa RR, Diggs BS, Schreiber MA, Trauma Outcomes G, Holcomb JB, et al. Effect of high product ratio massive transfusion on mortality in blunt and penetrating trauma patients. *The Journal of trauma*. 2011 Aug;71(2 Suppl 3):S353-7.
145. Davenport R, Curry N, Manson J, De'Ath H, Coates A, Rourke C, et al. Hemostatic effects of fresh frozen plasma may be maximal at red cell ratios of 1:2. *The Journal of trauma*. 2011 Jan;70(1):90-5; discussion 5-6.
146. Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, Wade CE, Cohen MJ, Schreiber MA, et al. The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMMTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks. *JAMA surgery*. 2013 Feb;148(2):127-36.
147. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Critical care*. 2013 Apr 19;17(2):R76.

148. Pasquier P, Gayat E, Rackelboom T, La Rosa J, Tashkandi A, Tesniere A, et al. An observational study of the fresh frozen plasma: red blood cell ratio in postpartum hemorrhage. *Anesthesia and analgesia*. 2013 Jan;116(1):155-61.
149. Alexander JM, Sarode R, McIntire DD, Burner JD, Leveno KJ. Whole blood in the management of hypovolemia due to obstetric hemorrhage. *Obstetrics and gynecology*. 2009 Jun;113(6):1320-6.
150. Saule I, Hawkins N. Transfusion practice in major obstetric haemorrhage: lessons from trauma. *Int J Obstet Anesth*. 2012 Jan;21(1):79-83.
151. Wafaisade A, Lefering R, Maegele M, Lendemann S, Flohe S, Hussmann B, et al. Coagulation management of bleeding trauma patients is changing in German trauma centers: an analysis from the trauma registry of the German Society for Trauma Surgery. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2012 Apr;72(4):936-42.
152. Watson GA, Sperry JL, Rosengart MR, Minei JP, Harbrecht BG, Moore EE, et al. Fresh frozen plasma is independently associated with a higher risk of multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome. *The Journal of trauma*. 2009 Aug;67(2):221-7; discussion 8-30.
153. Inaba K, Branco BC, Rhee P, Blackbourne LH, Holcomb JB, Teixeira PG, et al. Impact of plasma transfusion in trauma patients who do not require massive transfusion. *Journal of the American College of Surgeons*. 2010 Jun;210(6):957-65.
154. Rowell SE, Barbosa RR, Allison CE, Van PY, Schreiber MA, Trauma Outcomes G, et al. Gender-based differences in mortality in response to high product ratio massive transfusion. *The Journal of trauma*. 2011 Aug;71(2 Suppl 3):S375-9.
155. Burtelow M, Riley E, Druzin M, Fontaine M, Viele M, Goodnough LT. How we treat: management of life-threatening primary postpartum hemorrhage with a standardized massive transfusion protocol. *Transfusion*. 2007 Sep;47(9):1564-72.
156. Gutierrez MC, Goodnough LT, Druzin M, Butwick AJ. Postpartum hemorrhage treated with a massive transfusion protocol at a tertiary obstetric center: a retrospective study. *Int J Obstet Anesth*. 2012 Jul;21(3):230-5.
157. Johansson PI, Stensballe J. Effect of Haemostatic Control Resuscitation on mortality in massively bleeding patients: a before and after study. *Vox sanguinis*. 2009 Feb;96(2):111-8.
158. Bell SF, Rayment R, Collins PW, Collis RE. The use of fibrinogen concentrate to correct hypofibrinogenaemia rapidly during obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth*. 2010 Apr;19(2):218-23.
159. Fenger-Eriksen C, Jensen TM, Kristensen BS, Jensen KM, Tonnesen E, Ingerslev J, et al. Fibrinogen substitution improves whole blood clot firmness after dilution with hydroxyethyl starch in bleeding patients undergoing radical cystectomy: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2009 May;7(5):795-802.

160. Rahe-Meyer N, Hanke A, Schmidt DS, Hagl C, Pichlmaier M. Fibrinogen concentrate reduces intraoperative bleeding when used as first-line hemostatic therapy during major aortic replacement surgery: results from a randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2013 Mar;145(3 Suppl):S178-85.
161. Rahe-Meyer N, Solomon C, Hanke A, Schmidt DS, Knoerzer D, Hochleitner G, et al. Effects of fibrinogen concentrate as first-line therapy during major aortic replacement surgery: a randomized, placebo-controlled trial. *Anesthesiology*. 2013 Jan;118(1):40-50.
162. Wikkelsøe AJ, Afshari A, Stensballe J, Langhoff-Roos J, Albrechtsen C, Ekelund K, et al. The FIB-PPH trial: fibrinogen concentrate as initial treatment for postpartum haemorrhage: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2012;13:110.
163. Haute Autorité de Santé (HAS). Efficacité des méthodes de mise en oeuvre des recommandations médicales. Paris: 2000.
164. Chaillet N, Dube E, Dugas M, Francoeur D, Dube J, Gagnon S, et al. Identifying barriers and facilitators towards implementing guidelines to reduce caesarean section rates in Quebec. *Bulletin of the World Health Organization*. 2007 Oct;85(10):791-7.
165. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *The New England journal of medicine*. 2013 Jan 3;368(1):11-21.

